

L-aminosav-származékokkal és immobilizált oligopeptidekkel katalizált aszimmetrikus aldolreakciók sztereoszelektivitásának szabályozása

Ph.D. értekezés

K É S Z Í T E T T E:

Gurka András Attila

okleveles gyógyszerész

T É M A V E Z E T Ő K:

Dr. Szöllősi György

Dr. London Gábor



Kémia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2017

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK.....	5
2. IRODALMI RÉSZ	7
2.1. AMINOSAVAKKAL ÉS SZÁRMAZÉKAIKKAL KATALIZÁLT SZERVES KÖZEGŰ ASZIMMETRIKUS ALDOL-REAKCIÓK ACETON ÉS ALDEHIDEK KÖZÖTT	7
2.1.1. <i>L</i> -prolinnal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között.....	7
2.1.2. <i>L</i> -prolin- és más aminosav-származékokkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között	9
2.1.3. <i>Enantioszelektivitás-inverzió az L</i> -prolinnal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban aceton és aldehidek között	13
2.2. AMINOSAVAKKAL ÉS SZÁRMAZÉKAIKKAL KATALIZÁLT VIZES KÖZEGŰ ASZIMMETRIKUS ALDOL-REAKCIÓK ACETON ÉS ALDEHIDEK KÖZÖTT	14
2.2.1. <i>L</i> -prolin- és más aminosav-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között	15
2.2.2. <i>Enantioszelektivitás-inverzió az L</i> -prolin- és más aminosav-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban aceton és aldehidek között	17
2.3. OLIGOPEPTIDEKKEL KATALIZÁLT ASZIMMETRIKUS ALDOL-REAKCIÓK ACETON ÉS ALDEHIDEK KÖZÖTT.....	21
3. KÍSÉRLETI RÉSZ	25
3.1. FELHASZNÁLT ANYAGOK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK	25
3.1.1. <i>Reagensek</i>	25
3.1.2. <i>Oldószerek</i>	25
3.1.3. <i>Segédanyagok</i>	25
3.1.4. <i>Katalizátorok</i>	25
3.1.5. <i>Vizsgálati módszerek</i>	26
3.2. KATALIZÁTOROK SZINTÉZISE ÉS VIZSGÁLATA	26
3.2.1. <i>Hidroxiprolin-származékok szintézise és jellemzése</i>	26
3.2.2. <i>Immobilizált oligopeptidek szintézise és vizsgálata</i>	45
3.3. AZ ACETON ÉS ALDEHIDEK KÖZÖTTI ASZIMMETRIKUS ALDOL-REAKCIÓK MEGVALÓSÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA.....	46

3.3.1.	<i>Hidroxiprolin-származékokkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók tipikus eljárása és vizsgálata.....</i>	46
3.3.2.	<i>Hidroxiprolin-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók tipikus eljárása és vizsgálata</i>	48
3.3.3.	<i>Immobilizált oligopeptidekkel katalizált folyamatos áramú heterogén aszimmetrikus aldol-reakciók megvalósítása és vizsgálata.....</i>	49
4.	EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK.....	50
4.1.	HIDROXIPROLIN-SZÁRMAZÉKOKKAL KATALIZÁLT SZERVES KÖZEGŰ ASZIMMETRIKUS ALDOL-REAKCIÓK ACETON ÉS 2-NITROBENZALDEHID KÖZÖTT	50
4.2.	HIDROXIPROLIN-SZÁRMAZÉKOKKAL KATALIZÁLT VIZES KÖZEGŰ ASZIMMETRIKUS ALDOL-REAKCIÓK ACETON ÉS KÜLÖNBÖZŐ ALDEHIDEK KÖZÖTT	51
4.2.1.	<i>Savasan hidrolizáló só (NH₄Cl) oldatában megvalósított aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és különböző aldehidek között.....</i>	51
4.2.1.1.	A katalizátor hatása a reakciómutatókra	51
4.2.1.2.	Nemionos tenzid hatása a reakciómutatókra.....	52
4.2.1.3.	Az aldehid szerkezetének hatása a reakciómutatókra	52
4.2.2.	<i>Lúgosan hidrolizáló só (alkálifém-, kvaterner ammónium-karboxilát) oldatában megvalósított aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és különböző aldehidek között</i>	54
4.2.2.1.	A katalizátor minőségének hatása a reakciómutatókra	54
4.2.2.2.	A katalizátor mennyiségének hatása a reakciómutatókra.....	56
4.2.2.3.	Nemionos tenzid hatása a reakciómutatókra	57
4.2.2.4.	A karboxilát sóadditív típusának hatása a reakciómutatókra	58
4.2.2.5.	A sóadditív kationjának hatása a reakciómutatókra	59
4.2.2.6.	A sóadditív mennyiségének hatása a reakciómutatókra.....	60
4.2.2.7.	A reakcióidő hatása a reakciómutatókra	61
4.2.2.8.	Az aldehid szerkezetének hatása a reakciómutatókra	61
4.3.	IMMOBILIZÁLT OLIGOPEPTIDEKKEL KATALIZÁLT FOLYAMATOS ÁRAMÚ HETEROGÉN ASZIMMETRIKUS ALDOL-REAKCIÓK ACETON ÉS ALDEHIDEK KÖZÖTT	64
4.3.1.	<i>Polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók aceton és 2-nitrobenzaldehyd között</i>	65
4.3.2.	<i>Polisztirol gyantán rögzített PD, valamint PE dipeptidekkel, PPD, valamint PPE tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók aceton és 2-nitrobenzaldehyd, valamint izobutiraldehyd között</i>	65

4.3.3. <i>Polisztirol gyantán rögzített SE, valamint VE dipeptidekkel, SSE, valamint VVE tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók aceton és 2-nitrobenzaldehyd között.....</i>	66
4.3.4. <i>Polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók aceton és 2-nitrobenzaldehyd között benzoészav jelenlétében.....</i>	67
4.3.5. <i>Polisztirol gyantán rögzített oligopeptid-katalizátorok stabilitása</i>	69
4.3.6. <i>Immobilizált oligopeptidekkel katalizált aszimmetrikus aldol-reakció mechanizmusa.....</i>	70
5. ÖSSZEFOGLALÁS	73
6. IRODALOMJEGYZÉK.....	75
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	80
8. SUMMARY.....	81
9. KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK LISTÁJA.....	83
9.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT ÉS ELKÉSZÜLT KÖZLEMÉNYEK	83
9.2. AZ ASZIMMETRIKUS ORGANOKATALÍZIS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT EGYÉB KÖZLEMÉNYEK.....	83
9.3. ELŐADÁSOK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN	83

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Ma már nem kétséges, hogy a királis gyógyszermolekulák különböző enantiomerjeinek hatása a biológiai objektumokra nagyon eltérő lehet. Egyes esetekben ez „csupán” aktivitás-különbségben nyilvánul meg, sok esetben azonban az egyik enantiomer gyógyhatású, míg a másik inaktív, vagy akár toxikus hatású is lehet [1]. Ezért az utóbbi 2-3 évtizedben a királis szintézis a gyógyszertervezés, illetve gyógyszergyártás legmarkánsabb eszközévé nőtte ki magát [2-4].

A királis szintézis egyik legperspektivikusabb módszere az aszimmetrikus aldol-reakcióval megvalósított sztereoszelektív C-C kötésképzés [5]. Az első ilyen reakció az 1971-ben felfedezett intramolekuláris aldol-reakció volt (Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-ciklizáció [6, 7]), amelyben L-prolint használtak királis katalizátorként. A kis szerves molekulákkal (organokatalizátorokkal) megvalósított intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakciókra azonban közel három évtizedet várni kellett, amikor is List és munkatársai leírták az első ilyen reakciót L-prolin alkalmazásával [8]. Ezt követően széleskörű vizsgálatok kezdődtek az intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakciót befolyásoló reakcióparaméterek hatásai, valamint a reakciómechanizmus tisztázása tekintetében [9, 10]. Az előbbi szempontjából a vizsgálatok tárgyát elsősorban az organokatalizátorok természete, szerkezete, a reakcióközeg, a reakciókörülmények, valamint az adalékok hatása képezte. A reakciómechanizmust illetően, különösen az aminosavak és azok származékai által katalizált intermolekuláris aldol-reakcióknál, a számtalan kutatási eredmény tükrében az énamin-mechanizmus tekinthető elfogadottnak vagy énamin-képződés, vagy karbonil-addíció sebességmeghatározó lépéssel [8, 11-13]. A minden részletre kiterjedő vizsgálatok következtében az aszimmetrikus organokatalízis, illetve azon belül az enantioszelektív aldol-reakció, egy megbízhatóan alkalmazható eszközzé vált az aszimmetrikus szintézisek területén.

Egy királis molekula mindkét enantiomerjének szelektív előállítása nem egyszerű feladat, hiszen a királis szintézisek hagyományosan csak az egyik enantiomer előállítására korlátozódnak [14]. Ez az akadály kikerülhető abban az esetben, ha a királis katalizátor mindkét enantiomerje rendelkezésre áll. Az esetek többségében ez így is történik: egy megfelelően kifejlesztett királis katalizátorral előállítják a kívánt termék egyik enantiomerjét, míg a másik enantiomer szintézisére az ellentétes kiralitású katalizátort használják. Ez a módszer azonban, különösen bonyolult szerkezetű katalizátorok esetén, meglehetősen munka- és költségigényes lehet.

A királis katalizátorok egyes enantiomerjeinek szelektív előállítását kikerülendő, az utóbbi években előtérbe került olyan királis katalizátorok kifejlesztése, melyek alkalmazása mellett, csupán az akirális paraméterek (pl. oldószer, hőmérséklet, akirális adalékok, stb.) megváltoztatásával, mindkét termék-enantiomer szelektíven előállítható alapvetően a katalizátor szerkezetének megváltoztatása nélkül.

A klasszikus szerves szintézisekben a vizet a reakció lefolyása szempontjából tradicionálisan szennyező anyagnak tekintették, ezért a szintézis első lépése a reagensek, oldószerek, valamint a reakcióedény alapos vízmentesítése volt. Annak ellenére, hogy az 1980-as évektől kezdve a vizes közegű szerves kémia területén jelentős fejlődés

tapasztható [15-17], a királis szintézisek területén máig is elsősorban szerves oldószereket használnak közegként [18].

Egészség- és környezetkímélő természetének, valamint alacsony árának köszönhetően a víz ugyanakkor ideális oldószernek tekinthető. Továbbá, reakciókomponensként a víz koncentrációjának, valamint az alkalmazott királis katalizátor természetének függvényében (a katalizátor, a reagensek és az adalékanyagok között kialakuló hidrogén-kötések, valamint más poláris kölcsönhatások által) befolyásolhatja a reakciók kimenetelét [19]. Ezen kedvező tulajdonságai miatt a víz használata, mint oldószer és additív, egyre inkább előtérbe kerül. Ezért az aszimmetrikus organokatalízisben általában, különösen pedig az aszimmetrikus aldol-reakciók területén történő alkalmazásának igen nagy aktualitása van.

A királis szintézisekben használt szerves katalizátorokkal nagy enantiotisztaságú, többek között a gyógyszeriparban alkalmazott, fontos molekuláris építőelemek állíthatók elő. Ezen katalizátorok általában kis hatékonyságúak, így relatíve nagy katalizátormennyiségre (10-30 mol %) van szükség a megfelelő termelés biztosítására. Ezért a királis szintézis ipari megvalósíthatóságának, valamint a katalizátor újrahasznosíthatóságának szempontjából előnyösebb a heterogenizált katalizátorok folyamatos üzemmódban történő alkalmazása.

Az organokatalízis területének alapvető kihívásait figyelembe véve, munkámban a következő célokat tűztem ki:

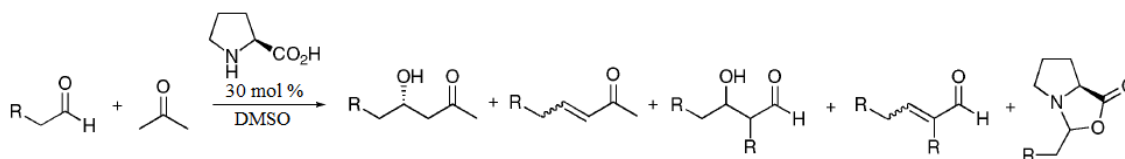
- sztereokontroll megvalósítása L-aminosav-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban kizárólag akirális komponensek változtatásával;
- polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, prolint és más aminosavakat tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált folyamatos áramú fixágyas reaktorban végrehajtott aszimmetrikus aldol-reakciók kutatása, akirális adalékok az aldol-termék sztereokémiájára történő hatásának vizsgálata;
- az L-aminosav-származékokkal, valamint immobilizált oligopeptidekkel katalizált aszimmetrikus aldol-reakciók során észlelt enantioszelektivitás-inverzió mechanizmusának tisztázása.

2. IRODALMI RÉSZ

2.1. Aminosavakkal és származékaikkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között

2.1.1. L-prolinnal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között

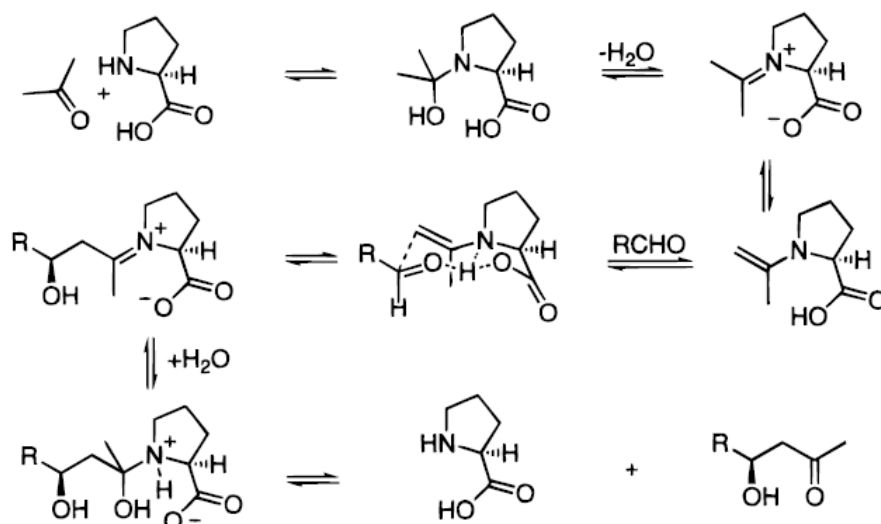
Az L-prolinnal katalizált első intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakciót List és munkatársai regisztrálták, amikor az aceton reakcióját vizsgálták különböző aldehidekkel [8]. A főtermékként kapott aldol-addíciós termék mellett melléktermékként kondenzációs termék is képződött (1. ábra).



1. ábra Az L-prolinnal katalizált intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakció aceton és aldehidek között [8].

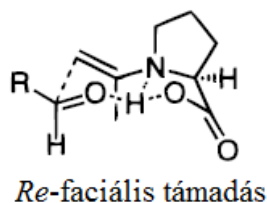
Az aldehid komponens aldol-addíciós, valamint kondenzációs terméke mellett, származékaként még a prolinnal képzett oxazolidinon (1. ábra) is keletkezett. Az utóbbi három melléktermék képződésének visszaszorítására a szerzők nagy acetonfelesleget alkalmaztak. Amellett, hogy minden esetben az (*R*) enantiomer képződött feleslegben, az aldehid típusa nagy befolyással volt a reakciómutatókra. Így, míg az aromás és az α-elágazott alifás aldehidekkel viszonylag jó eredményeket kaptak, az α-lineáris aldehidek esetén alacsony termelés és enantioszelektivitás ($ee\ (\%) = 100 \times ([A] - [B]) / ([A] + [B])$), ahol [A] a feleslegben lévő enantiomer koncentrációja és [B] a másik enantiomer koncentrációja) volt tapasztalható.

Az L-prolinnal katalizált intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakció eredményeinek interpretálására a szerzők a következő többlépéses énamin mechanizmust javasolták (2. ábra):



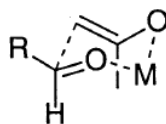
2. ábra L-prolinnal katalizált intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakció énamin mechanizmusa [8].

Amin katalizátorként itt a prolin pirrolidin egysége szerepel. A karboxilát többfunkciós Brönsted kokatalizátorként vehet részt a proton transzferben. Az enantioszelektivitás az alábbi átmeneti állapottal értelmezhető (3. ábra):



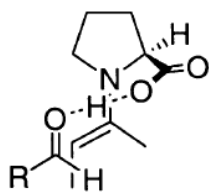
3. ábra L-prolinnal katalizált intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakció javasolt átmeneti állapota [8].

Ez a modell tulajdonképpen a fém-enolát aldol-reakciók sztereoszelektivitását jól megmagyarázó klasszikus Zimmermann-Traxler modell [20] (4. ábra) fémmentes verziójának tekinthető.



4. ábra A Zimmermann-Traxler modell átmeneti állapota (M – fémion) [20].

Később azonban List, figyelembe véve Houk kvantumkémiai számításainak eredményeit [21, 22], melyek szerint az N-H hidrogén-kötés nem csökkenti az átmeneti állapot energiáját, felülbírálta a javasolt szerkezetet és a következő továbbfejlesztett modellt javasolta a reakcióban kulcsfontosságú átmeneti állapot szerkezetére [11] (5. ábra):



5. ábra L-prolinnal katalizált intermolekuláris aszimmetrikus aldol-reakció átmeneti állapotának List által továbbfejlesztett modellje [11].

Számos más kutatómunka is irányult a prolinnal katalizált aldol-reakció mechanizmusának tisztázására [23-28], melyek eredményeként a List-Houk modell igazolva lett.

2007-ben azonban Seebach és munkatársai javasoltak egy alternatív mechanizmust, mely szerint a katalitikus ciklus kulcsrésztvevői az NMR spektroszkópiával kimutatott oxazolidinonok [29]. Ezt a modellt azonban nehéz alkalmazni olyan aldol-reakciókra, melyeknél nem az énamin faciális szelektivitása, hanem az aldehidé a releváns kérdés. A modell hiányosságát mutatja az a tény is, hogy csak szabad karboxilcsoportot tartalmazó katalizátorokra korlátozódik, mivel azok jelenléte nélkülözhetetlen az oxazolidinon-képződésben [13].

Az L-prolinnal katalizált aceton és aldehidek közötti szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók általában jó reakciómutatókkal (konverzió, szelektivitás, enantioszelektivitás) megvalósíthatók, hátrányuk azonban az oldószer (DMSO, klórozott szénhidrogének, stb.) kevésbé környezetbarát természete. A magas forráspontú, vízzel jól elegyedő DMSO esetén a termékelválasztás sem egyszerű feladat.

A katalizátor és az oldószer újrahasznosításának lehetősége szempontjából a polietilén-glikol (PEG-400), mint reakcióközeg, jó választásnak tűnhet. Többek között ezzel motiválva, Chandrasekhar és munkatársai [30] néhány aromás és alifás aldehid aldol-reakcióját vizsgálták acetonnal PEG-400-ban. Jónak mondható termelés mellett (~ 70-90 %) az (*R*) enantiomer képződött feleslegben ~ 70 % ee-értékkel az aromás és ~ 80 % ee-értékkel az α -elágazott alifás aldehideknél.

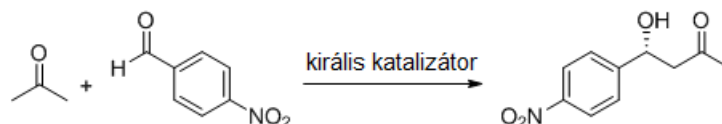
2.1.2. L-prolin- és más aminosav-származékokkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között

Annak ellenére, hogy az L-prolin viszonylag jó katalizátornak bizonyult több aszimmetrikus aldol-reakció esetén, ez elsősorban az aceton és 4-nitrobenzaldehyd, valamint más aromás aldehidek közötti reakciókra volt igaz. Az alifás aldehidekkel kapott lényegesen rosszabb reakciómutatók, a nagy katalizátor koncentráció, reakcióidő, stb. effektívebb katalizátorok kifejlesztésére inspirálta a kutatókat. Már List és munkatársai több más aminosav katalizátort (alanint, hisztidint, valint, tirozint, L-hidroxiprolint, stb.) is vizsgáltak [8, 31], ezek közül azonban a prolinnal kapottaknál csak az L-hidroxiprolinnal tudtak valamivel jobb eredményeket elérni.

Ezen eredmények miatt az aminosav katalizátorok tervezésében a prolin, mint alapvető szerkezet, terjedt el. Mivel a prolin hidrofil természetéből adódóan rosszul oldódik szerves oldószerekben, mennyiségének növelése nem segítette a problémák

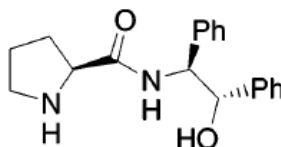
megoldását, illetve az alapvázat megtartva a funkcionálizálástól remélhető volt, hogy javulni fognak a reakciómutatók. Ezért elsősorban a prolin hidrofóbicitásának növelése irányában folytak a kutatások. Ezt elsősorban vagy a prolin karboxilcsoportjának, vagy a hidroxiprolin hidroxilcsoportjának módosításával lehetett elérni. Ebben az esetben az enantioszelektivitás növelésére újabb lehetőségként nagy térigényű, vagy akár királis centrumot tartalmazó subsztituenseket is alkalmaztak.

A katalizátor hatékonyságát általában az aceton és 4-nitrobenzaldehyd közötti modell aldol-reakción (6. ábra) vizsgálták:



6. ábra Aceton és 4-nitrobenzaldehyd közötti aldol-reakció.

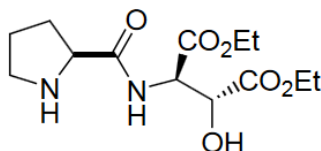
Wu és munkatársai [32] a prolin karboxilcsoportjának módosításával kapott prolinamid királis katalizátorokat alkalmaztak, melyek közül a leghatékonyabbnak a következő szerkezetű bizonyult (7. ábra):



7. ábra Prolinamid királis katalizátor [32].

Reakcióközegként acetont használtak 20 mol % katalizátormennyiség mellett. Az (*R*) enantiomer képződött feleslegben jó enantioszelektivitással (93 %), de csak 66 %-os termeléssel ~2 nap reakcióidő után. Alifás aldehid reaktánsként történő alkalmazásakor a termelés azonos reakciókörülmények mellett jelentős mértékben lecsökkent (~20 %). A lehetséges átmeneti állapotokra sűrűségfunkcionál-elmélet alkalmazásával elvégzett vizsgálatok alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a katalizátor terminális hidroxilcsoportjának meghatározó szerepe van a sztereokontrollban.

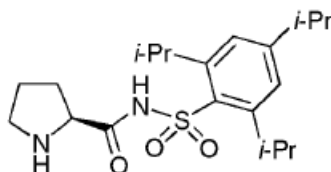
Később a szerzők egy hasonló szerkezetű, de királis diésztert tartalmazó oldalláncú katalizátort alkalmaztak [33] (8. ábra):



8. ábra Diészter királis katalizátor [33].

Reakcióközegként itt is acetont használtak, de csak 2 mol % katalizátormennyiség mellett. Az 1-2 nap reakcióidő után ebben az esetben is az (*R*) enantiomer képződött feleslegben kiváló enantioszelektivitással (99 %). A hosszú reakcióidő és a közepes (62 %) termelés azonban alacsony katalizátorhatékonyságot mutatott.

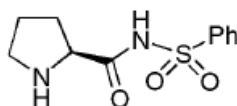
Különböző oldószerek (DMSO, THF, kloroform) és aceton koszolvensként (20 %) történő alkalmazása mellett Berkessel és munkatársai [34] a következő szerkezetű szulfonil-karboxamid katalizátort használták 5-30 mol % tartalom mellett (9. ábra):



9. ábra Szulfonil-karboxamid királis katalizátor [34].

Három nap reakcióidő után, 10 mol % katalizátormennyiség és DMSO oldószerként történő alkalmazásakor (*R*) enantiomer képződött feleslegben kiválónak mondható reakciómutatókkal: 99 %-os termeléssel és 95 %-os enantioszelektivitással. A kapott eredményeket a szerzők az ismert többlépéses énamin-mechanizmussal (2. ábra) magyarázzák. Feltételezik, hogy a kiváló enantioszelektivitás a katalizátor amidcsoportja hidrogénjének részvételével létrejövő erős hidrogénkötésnek, valamint az aromás gyűrű jó árnyékoló tulajdonságának köszönhető.

Hasonló szulfonil-karboxamid típusú katalizátort (20 mol %) (10. ábra) és oldószerként

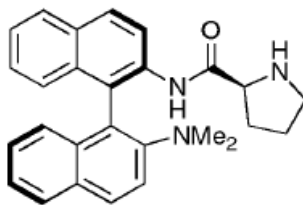


10. ábra Szulfonil-karboxamid királis katalizátor [35].

acetont alkalmazva Ley és munkatársai 1-2 nap reakcióidővel szintén kiváló eredményeket értek el: 100 %-os termelést és (*R*) enantiomer többlettel 92 %-os enantioszelektivitást [35]. A kapott eredményeket a List-Houk modell szerinti átmeneti állapottal (5. ábra) interpretálják, kihangsúlyozva a szulfonamid protonjának az aldehid karbonilcsoportjával képzett erős hidrogénkötés fontosságát ugyanúgy, mint Berkessel és munkatársai [34]. A releváns csoportok közötti nagy távolság miatt azonban megkérdőjelezzük az arilcsoport sztérikus hatását. Az arilcsoport pozitív effektusát a jó elektronszívó tulajdonságának tulajdonítják.

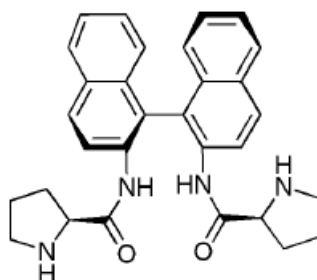
Két kutatócsoport hasonló szerkezetű binaftil-származékokat használt katalizátorként.

Benaglia és munkatársai [36] a következő szerkezetű katalizátort vizsgálták (11. ábra):



11. ábra Binaftil-származék királis katalizátor [36].

Oldószerként acetont alkalmazva, 10 mol % katalizátormennyiség mellett, 88 óra reakcióidő után 92 %-os termelést és 90 %-os enantioszelektivitást értek el. A szerzők szerint a binaftil-diamin kiralitástengelyének meghatározó szerepe lehet a sztereokontrollban, azonban ennek tisztázásához további vizsgálatokra van szükség. Najera és munkatársai [37] C₂ szimmetriával rendelkező binaftil-származékot használtak (12. ábra):

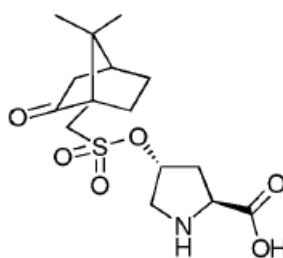


12. ábra Binaftil-származék királis katalizátor [37].

Oldószerként dimetil-formamidot (DMF), dioxánt és DMF/H₂O elegyet alkalmaztak. Kimutatták, hogy savadalék alkalmazásával jelentősen csökkenthető a reakcióidő, amit az énamín intermediér képződési sebességének növekedésével magyaráznak. DMF/H₂O 1:1 oldószerkeletben, 10 mol % katalizátor- és 20 mol % benzoésav-tartalom mellett, aceton koszolvensként történő alkalmazásával, 36 óra után 92 %-os termeléssel és 88 %-os enantioszelektivitással tudták megvalósítani az aceton és 4-nitro-benzaldehid közötti aldol-addíciós reakciót.

Mindkét esetben az (*R*) enantiomer képződött feleslegben.

A katalizátor hatékonyságának szempontjából mindkét funkciós csoportot (pirrolidin és karboxil) fontosnak tartva, Kokotos és Bellis [38] a hidroxiprolin hidroxilcsoportjának módosításával kapott kámfor-szulfonil-származékot alkalmazták (13. ábra):



13. ábra *O*-(kámfor-szulfonil)-hidroxiprolin királis katalizátor [38].

DMF oldószerben, 10-10 mol % katalizátor és trietilamin adalék mellett, aceton koszolvensként történő alkalmazásával, ~1 nap reakcióidő után 71 %-os termelést és (*R*) enantiomer-felesleggel 90 %-os enantioszelektivitást értek el. A szerzők kiemelik a kámfor-szulfonil-csoport szterikus gátló szerepének fontosságát a sztereokontrollban.

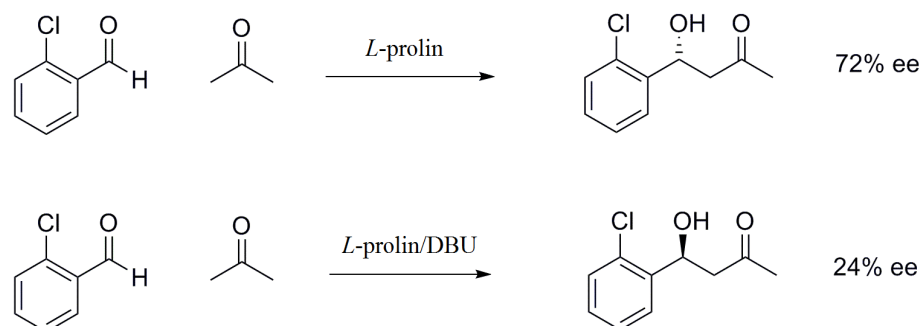
Több más L-prolin-származékkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakcióval kapcsolatos közlemény is megtalálható a szakirodalomban [39-44]. Ezekben a reakciók az említetteknél általában rosszabb eredményeket mutatnak, közös bennük a katalizátor alacsony aktivitása, mivel a reakcióidők napokban mérhetők. Hasonlítanak

még abban is, hogy néhány kivételtől eltekintve, melyekről a következő fejezetben lesz szó, az (*R*) enantiomer képződik feleslegben.

2.1.3. Enantioszelektivitás-inverzió az *L*-prolinnal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban acetone és aldehidek között

Blackmond és munkatársai eredményeket közöltek az *L*-prolinnal katalizált, acetone és 2-klórbenzaldehid közötti szerves közegű (diklórmétán) aszimmetrikus aldol-reakcióban észlelt enantioszelektivitás-inverzióról [45]. A szerzők alapvetően az aldehidek α -aminálási reakcióját tanulmányozták, ahol különböző szerves bázisok hatását vizsgálták a reakció során keletkezett termék sztereoselektivitására. A bázis okozta inverziót itt a prolin és a deprotonált prolin által képzett átmeneti állapot különböző térbeli orientációjával értelmezték [45, 46].

Az aldol-reakció során kapott eredményeket, melyben bázisként 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én-t (DBU) használtak, a következőképpen foglalják össze (14. ábra):



14. ábra Blackmond és munkatársai által közölt eredmény az aldol-reakcióban észlelt enantioszelektivitás-inverzióról [45].

Látható, hogy bázis nélkül az (*R*) enantiomer (72 % ee), míg DBU hatására (0,9 DBU/*L*-prolin molaránynál) 24 %-os enantioszelektivitással az (*S*) enantiomer képződik feleslegben.

Chandrasekhar és munkatársai [47] ugyanazokat az aldol-reakciókat azonos körülmények között vizsgálták, mint korábban [30], itt azonban ugyanolyan eredmények mellett, meglepő módon, az (*S*) enantiomer képződött feleslegben.

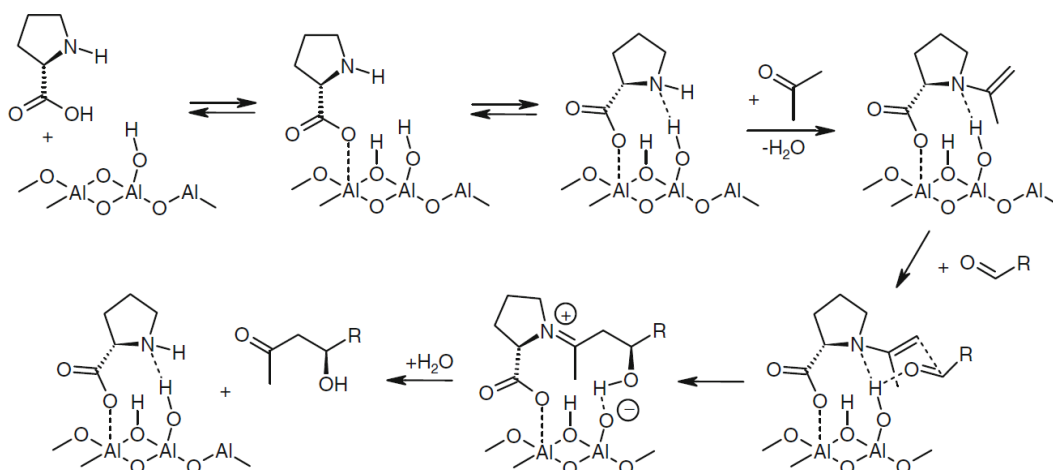
Szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban acetone és aldehidek között enantioszelektivitás-inverziót tapasztaltak Li és munkatársai [48] az *L*-prolin γ - Al_2O_3 felületén történő adszorpciójával képződött *L*-prolin/ γ - Al_2O_3 bifunkciós szerves-szerveetlen hibrid katalizátoron. A tapasztalt jelenséget kutatócsoportunk is vizsgálta a korábbiakban [49].

Mindkét kutatócsoport kimutatta, hogy az enantioszelektivitás-inverzióért az *in situ* képződő *L*-prolin/ γ - Al_2O_3 bifunkciós szerves-szerveetlen hibrid katalizátor a „felelős”.

Li és munkatársai [48] az acetone és aromás aldehidek, illetve α -elágazott alifás aldehid (izobutiraldehid) közötti aldol-reakciókat vizsgálták. Enantioszelektivitás-inverziót csak az aromás aldehideknél tapasztaltak 21 %-os maximális ee értékkel ((*S*) konfiguráció) a 4-

nitrobenzaldehydnél, szemben a 68 %-os ee értékkel ((*R*) konfiguráció) a szabad L-prolin katalizátor esetén. Fontos paraméternek bizonyult a γ -Al₂O₃ felületének L-prolinnal történő lefedettsége, mely paraméter változtatásával optimalizálták a reakcióeredményeket.

Az inverzióban fontos szerepet játszó L-prolin/ γ -Al₂O₃ bifunkciós szerves-szervetlen hibrid katalizátor feltételezett szerkezete, valamint az azon lezajló aszimmetrikus aldol-reakció javasolt mechanizmusa a következő [49] (15. ábra):



15. ábra L-prolin/ γ -Al₂O₃ bifunkciós szerves-szervetlen hibrid katalizátoron lezajló aszimmetrikus aldol-reakció feltételezett mechanizmusa [49].

A javasolt mechanizusból látszik, hogy a felületen már nem a karboxilcsoport protonja irányítja hidrogénkötéssel az aldehidet. Így kedvezőbb lehet az aldehid énaminnal történő *Si*-faciális támadása, ezáltal az (*S*) konfigurációjú termék-enantiomer képződése.

Mivel munkám egyik célja volt az enantioszelektívitas-inverzió mechanizmusának tisztázása, különös figyelmet kellett fordítanom a szakirodalomban közölt enantioszelektívitas-inverzióval kapcsolatos eredményekre. Ezért fontosnak tartottam azonos, vagy hasonló körülmények között reprodukálni azokat.

A Blackmond és munkatársai által kapott eredményeket [45] az acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti aldol-reakción vizsgáltam. Az általam acetoneban azonos reakcióparaméterekkel (0,9 DBU/ L-prolin molarány, stb.) megvalósított aldol-reakció során azonban mindig racém elegy képződött.

A kapott eredmény nem meglepő, ha figyelembe vesszük a DBU báziserősségét (rezonancia-stabilizált amidinium-kation), valamint katalizátor szerepét a racém elegyet eredményező aldol-reakcióban.

A Chandrasekhar és munkatársai által közölt ellentmondásos eredményeket ([30] és [47]) megvizsgálva kiderült, hogy mindkét információ téves, mivel a szerzők által leírt aldol-reakciót laboratóriumunkban azonos reakcióparaméterekkel megvalósítva, a cikkekben említett termeléssel mindig racém elegy képződött.

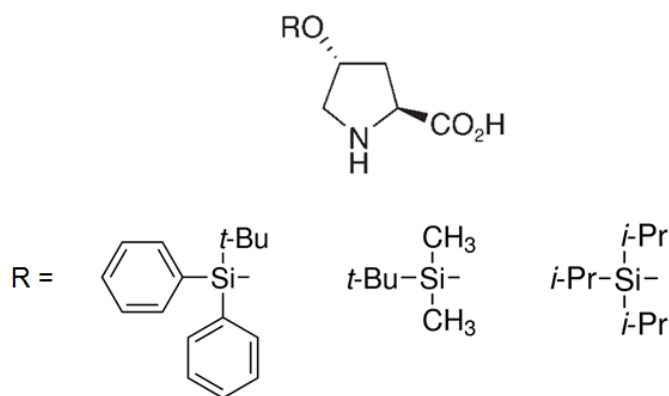
2.2. Aminosavakkal és származékaikkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók acetone és aldehidek között

2.2.1. L-prolin- és más aminosav-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között

Az aminosav-származékokkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók tanulmányozása során a kutatók már korábban felismerték, hogy kis vízmennyiség hatására jelentősen megnő a reakciósebesség [50-52], ugyanakkor a nagy vízfelesleg általában káros hatással van a reakció lefolyására: lényegesen leromlanak a reakciómutatók [53-55].

Hayashi és munkatársai [56, 57], valamint Barbas és munkatársai [58] voltak az elsők, akik egymástól függetlenül közöltek jó eredményeket produkáló, szerves oldószerek nélküli vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókat.

Hayashi és munkatársai elsősorban a ciklohexanon aszimmetrikus aldol-reakcióját vizsgálták különböző aldehidekkel, közölnek azonban eredményeket az aceton és 4-trifluorometil-benzaldehid között lezajló aszimmetrikus aldol-reakcióról is [57]. Katalizátorként a következő szerkezetű *transz*-sziloxi- L-prolinokat használták (16. ábra):

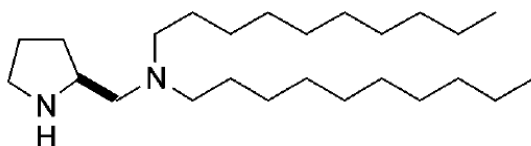


16. ábra *Transz*-sziloxi- L-prolin királis katalizátor [57].

Vizes közegben, *transz*-4-*tert*-butil-difenilsziloxi- L-prolin katalizátor alkalmazásakor, 1 mol % katalizátormennyiség mellett, 120 óra reakcióidővel az (*R*) enantiomer képződött feleslegben 68 %-os enantioszelektivitással és 79 %-os termeléssel. Ezzel szemben tiszta acetonban, ugyanolyan katalizátor mennyiség és reakcióidő mellett szintén az (*R*) enantiomer képződött feleslegben 65 %-os enantioszelektivitással, de csak 15 %-os termeléssel.

A víz kedvező hatását a szerzők azzal magyarázzák, hogy a hidrofób katalizátor jelenlétében a reaktánsok egy „koncentrált szerves fázist” képeznek, ahol más reakciókörülmények vannak, mint a hagyományos szerves fázisban. Feltételezik, hogy a szerves fázisban beoldódott kis mennyiségű víz pozitív hatással van az átmeneti állapot kialakulására.

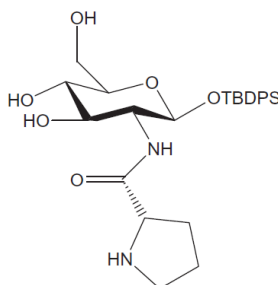
Az aceton és 4-nitrobenzaldehyd közötti vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakcióban Barbas és munkatársai katalizátorként a következő szerkezetű diamint használták trifluorecetsav (TFA) adalékkal (17. ábra):



17. ábra Diamin királis katalizátor [58].

10 mol % diamin/TFA katalizátormennyiség mellett, 72 óra reakcióidővel az (*R*) enantiomer képződött feleslegben 82 %-os termeléssel és 55 %-os enantioszelektivitással. Barbas és munkatársai ugyanúgy, mint Hayashi és munkatársai a víz kedvező hatását egy a katalizátor hosszú alkil-lánca által stabilizált „koncentrált szerves fázis” kialakulásával magyarázzák, amelyben a *Re*-faciális orientációjú énamin-elektronakceptor átmeneti állapotot a hidrogénkötések stabilizálják.

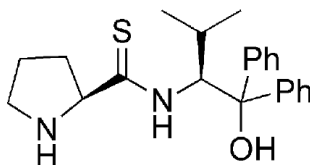
Mivel különösen a hidrofób aldehidek esetén az L-prolin önmagában nem hatékony katalizátor vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban [53, 55, 59, 60], Caputo és munkatársai a prolin alapegység további módosításait vizsgálták [61,62]. Egy olyan királis katalizátor alkalmazását javasolták, amelynek a prolin egységen kívül része még egy szabad hidroxilcsoportokat tartalmazó hidofil cukor szerkezet, valamint az alkalmazott β -glükózaminnak az anomer hidroxil-helyzetében egy nagy térigényű hidrofób védőcsoport (*tert*-butil-difenilszilil) is (18. ábra):



18. ábra Amfifil királis katalizátor [61, 62].

A szerzők többek között az acetone és 4-nitrobenzaldehyd közötti aszimmetrikus aldol-reakciót vizsgálták vizes és szerves (THF) közegben. A vizes közegű reakció során 48 óra reakcióidő után 42-54 %-os termelést és 66-70 %-os enantioszelektivitást, a THF-ben megvalósított reakció során viszont ugyanannyi idő után 10-12 %-os termelést és 72-82 %-os enantioszelektivitást regisztráltak. Külön kihangsúlyozzák, hogy enantioszelektivitás-inverziót nem észleltek. A vizes közegű aldol-reakcióban tapasztalt jobb termelést azzal magyarázzák, hogy a hidofil közegben megnő a hidrofób aldehid affinitása a katalizátor hidrofób részéhez. A THF-ben megvalósított reakció esetén viszont az aldehid jól oldódik a szerves oldószerben, ami kisebb termelést eredményez (véleményem szerint az aldehid a katalízisért felelős prolin egységtől való elszeparálódása miatt).

Jó eredményeket kaptak Liu és munkatársai [63] L-prolintioamid (19. ábra) katalizátorként történő alkalmazásakor vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban acetone és különböző aldehidek között.



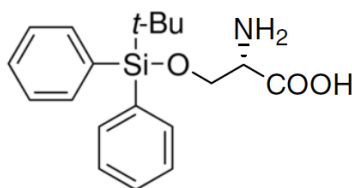
19. ábra L-prolintioamid királis katalizátor [63].

Elsőként az aceton és 4-nitrobenzaldehyd közötti aszimmetrikus aldol-reakciót tanulmányozták, melynek során 2 mol % katalizátor-, valamint adalékként használt 10 mol % benzoessavtartalom mellett, 8 óra reakcióidővel az (*R*) enantiomer képződött feleslegben ~90 %-os termeléssel és 95-98 %-os enantioszelektivitással. Vizsgálták a sóhatást, valamint a benzoessav koncentrációjának hatását is a reakciómutatókra. Sóoldat közegként történő alkalmazásakor nem tapasztaltak szignifikáns változást. Benzoessav nélkül viszont a termelés jelentősen leromlott, de mennyiségének 20 mol %-ra történő növelése is negatív hatással volt a reakció lefolyására: az első esetben a termelés 40 %-ra csökkent, míg az utóbbiban 64 %-ra. Vizsgálták még az aldehid típusának hatását is. Aromás aldehideknél a szubsztituens természete lényeges befolyást gyakorolt a reakció kimenetelére. Így, erősen elektronszívó szubsztituenst (pl. 2-nitro-, 2-trifluormetil-, kevésbé: 2-klór-, 2-bróm-, 4-trifluormetil-, 3-nitro-) tartalmazó aromás aldehideknél az eredmények hasonlóak voltak a 4-nitrobenzaldehydnél mértékhez, míg elektron donor szubsztituenst tartalmazó aldehidek (pl. 4-metilbenzaldehyd) esetén jelentősen meg kellett növelni a reakcióidőt a közepesnek mondható termelés elérése érdekében. A kevésbé reaktív alifás aldehidek (pl. izobutiraldehyd) esetén ugyanakkor az aldol termék csak nyomokban volt kimutatható.

2.2.2. Enantioszelektivitás-inverzió az L-prolin- és más aminosav-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban aceton és aldehidek között

Az előző fejezetben áttekintett munkák eredményeit összefoglalva szembevetendő, hogy van egy közös vonásuk: L-aminosav-származék katalizátorral az aszimmetrikus aldol-reakció során mindig az (*R*) enantiomer képződik feleslegben. A szakirodalomban megtalálhatók azonban olyan közlemények is, melyek szerint L-prolin- és más aminosav-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban aceton és aldehidek között az (*S*) enantiomer képződik feleslegben. Az utóbbi megállapítás a publikációk egy részében azonban vagy hibás kísérleti eredményeken, vagy téves következtetéseken alapszik.

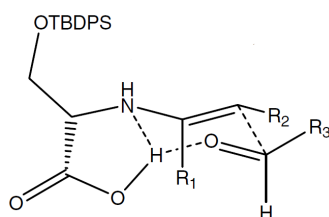
Teo és Lee [64, 65] *O*-(*tert*-butil-difenilszilil)- L-szerinnel (20. ábra) katalizált aceton és cikloalifás ketonok különböző aldehidekkel lezajló aszimmetrikus aldol-reakcióit vizsgálták víz, ill. sóoldat reakcióközegként történő alkalmazása mellett.



20. ábra *O*-(*tert*-butil-difenilszilil)- L-szerin királis katalizátor [64, 65].

Az acetone és 4-nitrobenzaldehyde közötti aszimmetrikus aldol-reakcióban 10 mol % katalizátormennyiségnél, 42-48 óra reakcióidő után az (*S*) enantiomer képződött feleslegben 40-42 %-os termeléssel és 35-38 %-os enantioszelektivitással. A szerzők kihangsúlyozzák, hogy az aldol-termék β -hidroxilcsoportja (*S*) konfigurációjú, mind a gyűrűs ketonok, mind az acetone esetében.

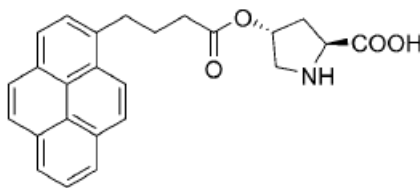
Ez az eredmény azonban ellentmondásban van a Hayashi és munkatársai által kapott eredményekkel [56, 57], ahol azonos szerkezetű L-prolin származékot alkalmaztak katalizátorként és minden esetben az (*R*) enantiomer képződött feleslegben. A kapott eredményeket Teo megkísérli interpretálni egy a [64]-ben javasolt átmeneti állapot szerkezettel (21. ábra):



21. ábra *O*-(*tert*-butil-difenilszilil)- L-szerinnel katalizált aldol-reakció javasolt átmeneti állapota [64].

A javasolt átmeneti állapot szerkezetéből azonban megállapítható, hogy előnyösebb lesz az aldehid énaminnal történő *Re*-faciális támadása, ami a szerzők által kapott eredményekkel szemben, az (*R*) konfigurációjú aldol-termék képződéséhez fog vezetni.

Az acetone és 4-nitrobenzaldehyde közötti aszimmetrikus aldol-reakcióban Gruttadauria és munkatársai [66] az L-hidroxiprolin hidroxilcsoportjának módosításával kapott következő királis katalizátort használták (22. ábra):

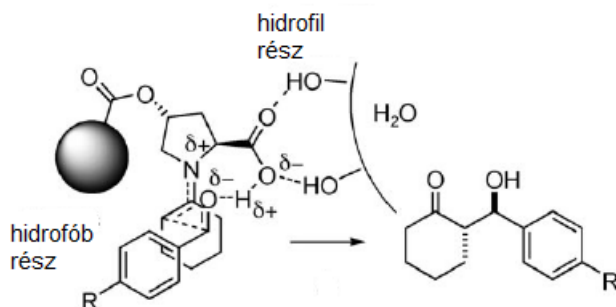


22. ábra *O*-(1-pirenilbutanoil)- L-hidroxiprolin királis katalizátor [66].

Acetonban 2 mol % katalizátormennyiség mellett, 24 óra reakcióidő után az (*R*) enantiomer képződött feleslegben 18 %-os konverzióval és 76 %-os enantioszelektivitással. A vizes közegben megvalósított reakció esetén viszont enantioszelektivitás-inverziót tapasztaltak: ugyanolyan mennyiségű katalizátor, valamint reakcióidő mellett az (*S*) enantiomer képződött feleslegben 84 %-os konverzióval és 11 %-os enantioszelektivitással.

Ezen katalizátor alkalmazásával vizsgálták a cikloalifás ketonok és különböző aromás aldehidek közötti vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókat is, ahol mindig az (*R*) enantiomer képződött feleslegben: a β -hidroxilcsoport (*R*) konfigurációjú (nincs inverzió). A cikloalifás ketonok esetén kapott többlet (*R*) konfigurációjú aldol

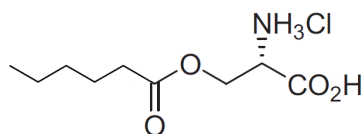
termékképződést a szerzők egy javasolt átmeneti állapot szerkezeten bemutatott logikus következtetéssel értelmezik (23. ábra).



23. ábra *O*-(1-pirenilbutanoil)- *L*-hidroxiprolinnal katalizált cikloalifás ketonok és különböző aromás aldehidek közötti vizes közegű aldol-reakció javasolt átmeneti állapota [66].

Az acetone esetében tapasztalt enantioszelektivitás-inverziót viszont nem tudták megmagyarázni, ahogyan azt sem, hogy miért nem volt reakció, amikor ketonként 2-butanont alkalmaztak.

Ugyanazokat az aldol-reakciókat vizsgálták és a Gruttadauria és munkatársai által közöltekkel [66] gyakorlatilag azonos eredményeket, valamint értelmezést közölnek Wu és munkatársai [67]. Katalizátorként viszont *L*-szerin-származékot használtak (24. ábra):

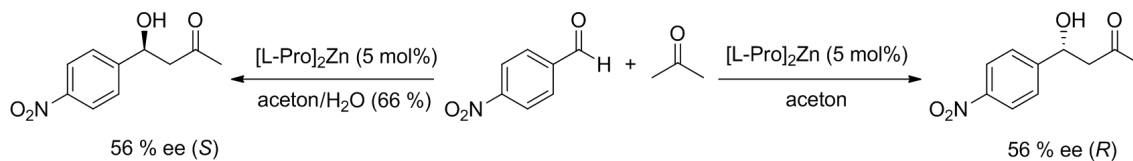


24. ábra *O*-(*n*-hexanoil)- *L*-szerin-hidroklorid királis katalizátor [67].

Az *L*-szerin származékkal katalizált acetone és 4-nitrobenzaldehyde közötti aldol-reakcióban észlelt enantioszelektivitás-inverziót Wu és munkatársai [67] nem interpretálják.

A nem prolin alapú aminosav-származékkal kapott eredmény megértéséhez több információra volt szükségem, ezért első lépésként megkíséréltem reprodukálni a reakciót. Azonban a cikkben leírt metodika szerint, melyhez hasonlóan én is használtam aminosav-származékok szintetizálására, nem lehetett előállítani az említett *L*-szerin-származékot.

Darbre és munkatársai egy cink- *L*-prolin komplexet alkalmaztak katalizátorként aldol-reakcióban acetone és 4-nitrobenzaldehyde között [68-70]. Eredményeiket a következő séma foglalja össze (25. ábra):

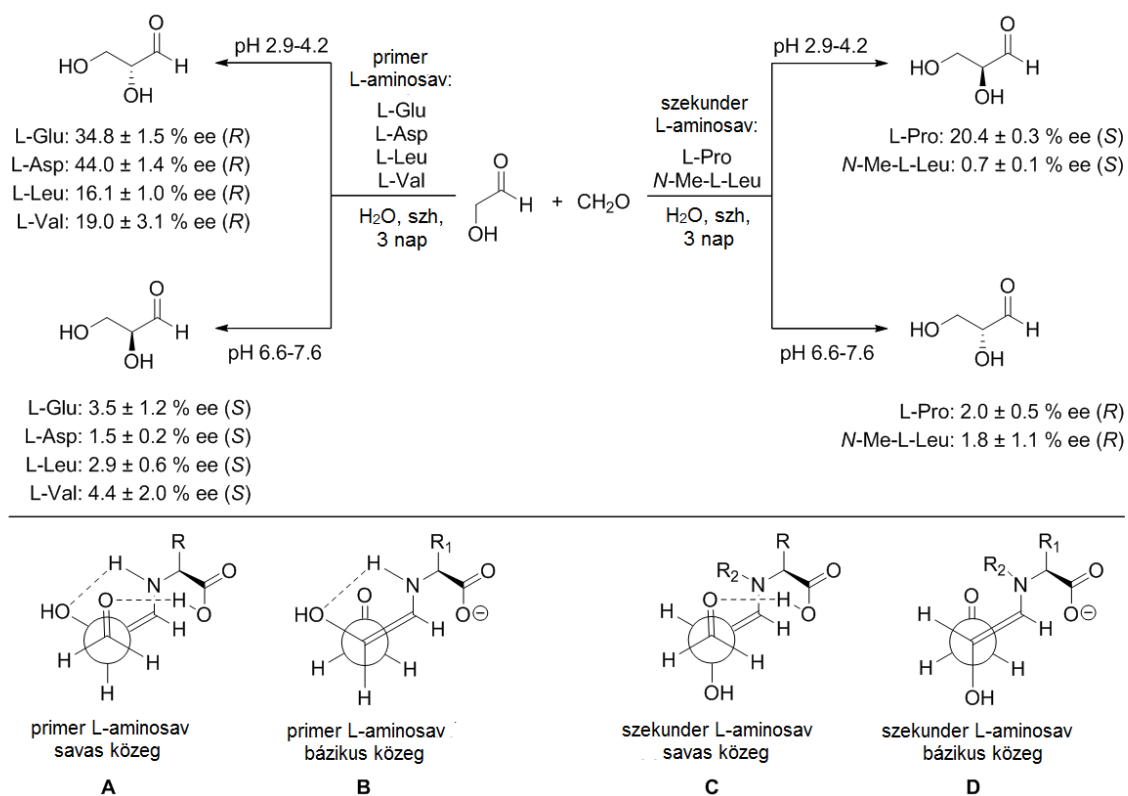


25. ábra Cink- *L*-prolin komplex-szel katalizált aldol-reakció acetone és 4-nitrobenzaldehyde között [68-70].

Víz nélkül az (*R*) enantiomer képződött feleslegben, 4 nap után 56 %-os enantioszelektivitással és mindössze 8 %-os termeléssel. Oldószerkeverékben, 1:2 aceton/víz térfogatarányánál a szerzők szerint a reakció teljesen végbement 1 nap alatt (100 %-os termelés) és szintén 56 %-os enantioszelektivitással, de az (*S*) enantiomerrel feleslegben.

Darbre és munkatársai [68-70] a Zn-prolinát komplex-szel katalizált aldol-reakcióban észlelt enantioszelektivitás-inverzió értelmezésére egy cink-énamin komplexképződést magába foglaló mechanizmust javasolnak. Nem zárják ki ugyanakkor a Zn^{2+} -ionnal (Lewis-sav) iniciált érolát-mechanizmust sem az L-prolin ligandum sztereokontrollja mellett, de kihangsúlyozzák, hogy további vizsgálatokra van szükség a reakció mechanizmusának tisztázására. Továbbá, a szerzők nem optimalizálták a reakcióközeg (víz-aceton elegy) összetételét, ugyanis a legjobb eredményeket a legnagyobb vizsgált vízmennyiségnél (66 % v/v) érték el [68, 69]. Ez arra inspirált, hogy vizsgálatokat végezzek a nagyobb vízmennyiségek tartományában. Ezért első lépésként a reakciót megkísértem reprodukálni a mi laboratóriumunkban. A reakció 1 nap alatt valóban lezajlott nagy termeléssel (~ 75 %), de mindig (különböző víz-aceton arány, katalizátor mennyiség) racém elegy képződött.

Breslow és munkatársai vizsgálták az L-aminosavakkal katalizált D-glicerinaldehid szintézist formaldehidből és glikolaldehidből vizes közegben [71-73]. Munkájuk során azt tapasztalták, hogy a primer és szekunder aminosavak különbözőképpen viselkednek királis katalizátorként, és a reakcióközeg pH-jának szabályozásával a reakció kimenetele megváltoztatható. Eredményeik vázlatosan a következőképpen foglalhatók össze (26. ábra):



26. ábra L-aminosav katalizátor aminocsoportja rendűségének, valamint a közeg pH-jának hatása a glicerinaldehid abszolút konfigurációjára [71-73].

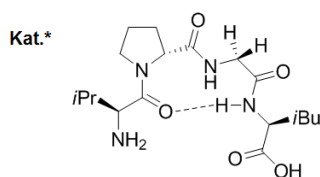
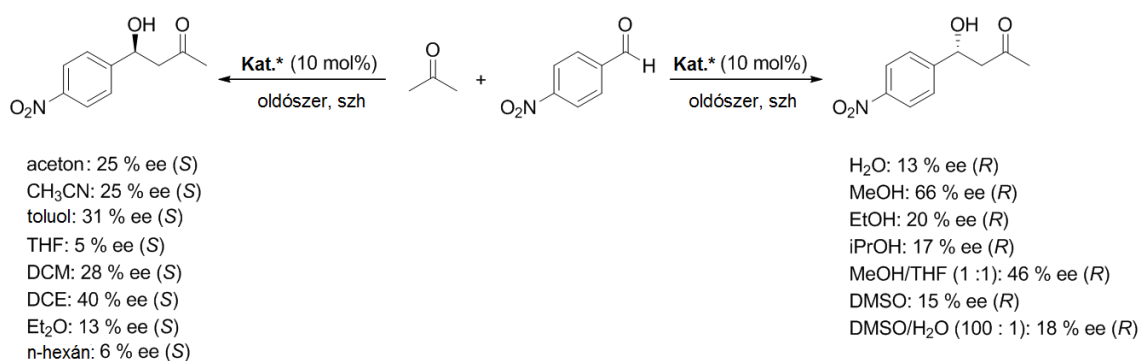
Primer aminocsoportokat tartalmazó L-aminosavak katalitikus hatására savas közegben D-glicerinaldehid képződik többletben, míg semleges, valamint lúgos pH-tartományban inverzió tapasztalható. A szekunder aminocsoportokat tartalmazó L-aminosavaknak (pl. prolinnak) fordított hatása van. A kapott eredmények az A-D átmeneti állapot szerkezetekkel értelmezhetők.

Összefoglalva: a glicerinaldehid szintézisének reakciója példáján Breslow és munkatársai kimutatták, hogy olyan akirális paraméterekkel, mint az L-aminosav katalizátor aminocsoportjának rendűsége, valamint a közeg pH-ja, szabályozni lehet a vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók sztereoselektivitását. Fontos azonban megjegyezni, hogy ebben az esetben mind a katalizátorok, mind a reagensek hidrofíl természetűek, ezért nincs akadálya annak, hogy a reagensek és a katalizátor közel kerüljenek egymáshoz, és a reakció végbemenjen vízben.

2.3. Oligopeptidokkal katalizált aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között

Anak ellenére, hogy az oligopeptidokkal katalizált aszimmetrikus aldol-reakcióknak széleskörű irodalma van [74, 75], a szakirodalom viszonylag kevés esetben foglalkozik az aldol-reakciók sztereoselektivitásának szabályozásával ilyen katalizátorok jelenlétében. Az utóbbiakban a sztereoselektivitás-szabályozás főképp az oligopeptid katalizátor másodlagos szerkezetének megváltoztatásával történik.

Da és munkatársai egy *N*-primer amin terminális β -kanyart tartalmazó tetrapeptidet alkalmaztak különböző aldol-reakciók katalizátoraként [76]. Az aceton és 4-nitrobenzaldehid közötti aszimmetrikus aldol-reakcióban a termék sztereokémiáját az oldószer típusával lehetett szabályozni (27. ábra):



27. ábra *N*-primer amin terminális β -kanyart tartalmazó tetrapeptiddel katalizált aldol-reakció sztereoszelektivitásának szabályozása [76].

Az esetek többségében erősen poláris oldószerben az (*R*) enantiomer képződik feleslegben, míg gyengén poláris vagy apoláris oldószerben általában az (*S*) enantiomer dominál. A tapasztalt jelenséget a szerzők az oldószernek az oligopeptid másodlagos szerkezetére való hatásával értelmezik, mely szerkezet, ahogy azt NOESY- és CD-spektroszkópia alkalmazásával kimutatták, olyan poláris oldószerben, mint a metanol, β -kanyart tartalmazóvá válik.

Hasonló jelenséget észleltek Wennemers és munkatársai, amikor egy amfifil peptid katalitikus hatását vizsgálták a ciklohexanon és 4-nitrobenzaldehyd közötti aszimmetrikus aldol-reakcióban. Enantioszelektivitás-inverziót tapasztaltak a víz reakcióelegyhez történő hozzáadásakor [77]. Az észlelt enantioszelektivitás-inverziót az oldószernek a peptid feltekeredésére (folding) való hatásával értelmezik, amit CD-spektroszkópia alkalmazásával elvégzett konformációs analízissel is alátámasztottak.

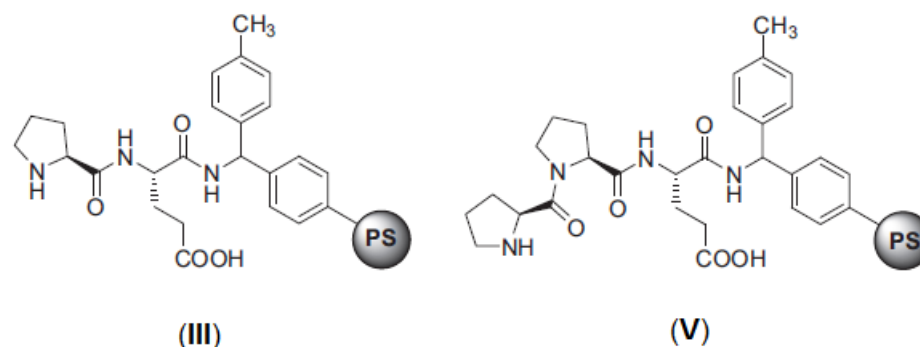
Az acetonos közegben megvalósított aceton és 4-nitrobenzaldehyd közötti, prolin-peptidekkel katalizált aszimmetrikus aldol-reakció sztereoszelektivitásával kapcsolatos első kutatások eredményei azt mutatták, hogy H-Pro-di-, tri- és tetrapeptid katalizátorokkal az (*R*) enantiomer képződik feleslegben [78, 79].

2005-ben azonban egy áttörés következett be ezen a területen. Míg egyes tripeptidek esetén ugyanolyan konfigurációjú aldol-termék keletkezik, mint a megfelelő dipeptidekkel katalizált reakció során [80, 81], Wennemers és munkatársai kimutatták, hogy H-Pro-Pro-Asp-NH₂ tripeptid katalizátorral az (*S*) enantiomer képződik feleslegben 80-90 %-os enantioszelektivitással az aceton és 4-nitrobenzaldehyd közötti aszimmetrikus aldol-reakcióban [82]. A kapott eredményeket összehasonlítva a H-L-Pro-D-Ala-D-Asp-NH₂ tripeptid katalizátorral kapottakkal, amellyel ugyanazon körülmények között az (*R*) enantiomer képződik feleslegben 70-80 %-os enantioszelektivitással, a szerzők konformáció-analízissel alátámasztva megkíséreltek magyarázatot adni a jelenség okára. Később szintetizáltak újabb, enantioszelektivitás-inverziót produkáló tripeptideket (H-Pro-Pro-Asn-OH, H-Pro-Pro-Glu-NH₂, stb.), valamint kimutatták, hogy a hatékony katalízishez a tripeptid katalizátornak mind a szekunder amin, mind a karboxil funkciós csoportot tartalmaznia kell. Továbbá, hogy mindkét csoportnak specifikus térorientációval kell rendelkeznie és a tripeptid szilárd felületre történő rögzítése nem okoz katalizátor-hatékonyság-csökkenést [83-87].

Attól függetlenül, hogy kutatásaik során Wennemers és munkatársai optimalizálták a katalizátor működésének körülményeit (aktivitást, enantioszelektivitást, a funkciós csoportok optimális helyzetét), a reakció sztereokémiájával kapcsolatos néhány kérdés még nyitott maradt.

Ezáltal inspirálva laboratóriumunk kutatói [88], figyelembe véve a Wennemers-csoport által kapott, fent említett eredményeket, további kutatásokat folytattak. Ezekben különböző aszimmetrikus aldol-reakciókat vizsgáltak, ahol katalizátorként a következő, polisztirol gyantán rögzített prolint, Pro-di- és tripeptideket használtak: H-Pro-MBHA-PS (**I**); H-Pro-Pro-MBHA-PS (**II**); H-Pro-Glu(OH)-MBHA-PS (**III**); H-Pro-Pro-Pro-MBHA-PS (**IV**); H-Pro-Pro-Glu(OH)-MBHA-PS (**V**). A szerzők enantioszelektivitás-inverziót

tapasztaltak a **III** és **V** immobilizált oligopeptid aszimmetrikus aldol-reakciókban katalizátoraként történő alkalmazásakor. E két katalizátor szerkezete a következő volt (28. ábra):



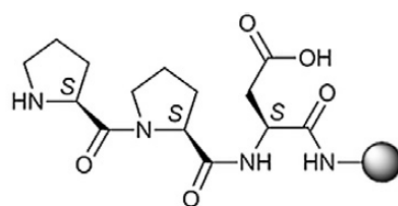
28. ábra H-Pro-Glu(OH)-MBHA-PS (**III**), valamint H-Pro-Pro-Glu(OH)-MBHA-PS (**V**) katalizátorok szerkezete [88].

Az acetone két aldol-reakcióját vizsgálták: 2-nitrobenzaldehyddel, valamint izobutiraldehyddel. Megállapították, hogy az aromás aldehid esetén a **III** katalizátorral az (*R*) enantiomer képződik feleslegben 55 %-os konverzióval, 85 %-os szelektivitással és 52 %-os enantioszelektivitással, míg az **V** katalizátorral az (*S*) enantiomer képződik feleslegben 77 %-os konverzióval, 79 %-os szelektivitással és 39 %-os enantioszelektivitással. Az alifás aldehid esetén a **III** katalizátorral szintén az (*R*) enantiomer képződik feleslegben, de 28 %-os konverzióval, 98 %-os szelektivitással és 94 %-os enantioszelektivitással, míg az **V** katalizátorral ugyanúgy az (*S*) enantiomer képződik feleslegben, de 31 %-os konverzióval, 97 %-os szelektivitással és 50 %-os enantioszelektivitással.

A szerzők szerint, a tapasztalt inverzió a **III** ill. **V** királis katalizátor által képzett énamin, valamint aldehid között létrejövő átmeneti állapot különböző szerkezetével magyarázható.

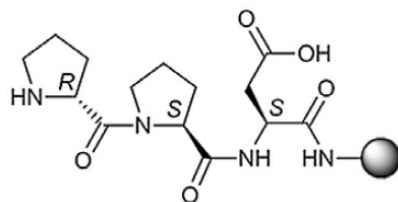
A polisztirol gyantán rögzített oligopeptidekkel katalizált aldol-reakciókat laboratóriumunk kutatói batch-reaktorban valósították meg [88]. Ismerve azonban a folyamatos áramú heterogén katalízis előnyeit [89-93], célszerű volt megvizsgálni az immobilizált oligopeptidekkel katalizált aldol-reakció megvalósításának lehetőségét folyamatos áramú reaktorban is. Annak ellenére, hogy ezt a technikát széleskörűen alkalmazzák mind az iparban, mind a kutatásban, az aszimmetrikus aldol-reakcióval kapcsolatosan csak öt publikáció foglalkozik a folyamatos áramú fixágyas technika különböző változataival [94-98].

Fülöp és munkatársai H-Pro-Pro-Asp-NH-gyanta felépítésű tripeptiddel katalizált, folyamatos áramú reaktorban végrehajtott acetonos közegű aszimmetrikus aldol-reakciókat vizsgáltak acetone és 4-nitrobenzaldehyddel, valamint más aldehidek között [97]. Szilárd hordozóként vagy TentaGel-, vagy PS-MBHA-gyantát használtak, és az aldol-reakciókban a következő szerkezetű katalizátorokat alkalmazták (29. ábra):



H-Pro-Pro-Asp-NH-gyanta

- | | |
|-------|-------------------|
| (VI) | gyanta = TentaGel |
| (VII) | gyanta = PS-MBHA |



H-D-Pro-Pro-Asp-NH-gyanta

- | | |
|--------|-------------------|
| (VIII) | gyanta = TentaGel |
| (IX) | gyanta = PS-MBHA |

29. ábra Heterogén peptid-katalizátorok [97].

A reakcióparaméterek optimalizálása mellett a szerzők vizsgálták a katalizátor típusának hatását is az aldol-reakció mutatóira. Megállapították, hogy a **VI** és **VII** katalizátorral (*S*) konfigurációjú aldol termék képződik feleslegben, míg a **VIII** és **IX** katalizátorral, lényegesen rosszabb termeléssel és enantioszelektivitással, az (*R*) enantiomer képződik feleslegben.

Érdekes eredménynek mondható a **VI** és **VII** katalizátorral megvalósított aldol-reakció mutatói (konverzió, szelektivitás és enantioszelektivitás) közötti szignifikáns különbség a **VI** katalizátor javára. A kapott eredmény ugyanis nincs összhangban a Wennemers és Arakawa által kapott eredményekkel [99], ahol szintén TentaGel-, valamint PS-gyantán immobilizált oligopeptid katalizátorok hatékonyságát vizsgálták, de az aldehid és nitroolefin közötti aszimmetrikus konjugált addíciós reakción. A gyantákon immobilizált oligopeptid katalizátorokkal kapott eredmények alapján Wennemers és Arakawa arra a következtetésre jutottak, hogy a PS-gyanta szilárd hordozóként történő alkalmazása folyamatos áramú üzemmódban előnyösebb lehet. A PS-gyanta TentaGel-gyantával szembeni előnyeit az előbbi kisebb mértékű duzzadásával, valamint nagyobb felületlefedettségével magyarázzák, ami nagyobb felületi katalizátor-koncentrációt és ezáltal nagyobb katalizátor-hatékonyságot eredményez.

Az aldol-reakciókban azonban, ahol oldószerként, valamint egyik reaktánsként az acetone szerepel, meghatározó lehet a Wennemers és munkatársai által [83] kimutatott effektus, miszerint a TentaGel-ben lévő polietilén-glikol lánc megnöveli az oligopeptid oldhatóságát és ezáltal a hatékonyságát.

3. KÍSÉRLETI RÉSZ

3.1. Felhasznált anyagok és vizsgálati módszerek

3.1.1. Reagenssek

Az aldol reakciók és a katalizátorszintézisek során Sigma-Aldrich, valamint Bachem által forgalmazott anyagokat használtam:

2-nitrobenzaldehyd, 3-nitrobenzaldehyd, 4-nitrobenzaldehyd, 4-cianobenzaldehyd, 4-klórbenzaldehyd, 4-brómbenzaldehyd, 4-*terc*-butilbenzaldehyd, 2-metoxibenzaldehyd, 2,3-dimetoxibenzaldehyd, piridin-2-karboxaldehyd, 2-naftaldehyd, izobutiraldehyd, ciklohexánkarboxaldehyd, acetone - aldol-reakciókhoz; 4-*terc*-butilbenzoil-klorid, benzoil-klorid, kaproil-klorid, mirisztoil-klorid, 4-hexilbenzoil-klorid, 1-naftoil-klorid, 2-naftoil-klorid, 1-naftilacetil-klorid, metil-4-*terc*-butilfenilacetát, nátrium-hidroxid, tionil-klorid, dimetil-formamid, metanol, trimetilklórszilán, propilén-oxid, izopropanol, *O*-benzil-Hyp-HCl, metilbenzidrilamin-polisztirol (MBHA-PS) - katalizátor szintézisekhez.

3.1.2. Oldószerek

Az általam használt oldószerek (Sigma-Aldrich és Merck): acetone, víz, etil-acetát, dietil-éter, izopropanol, 96%-os és 100 %-os etanol, trifluorecetsav.

3.1.3. Segédanyagok

Az aldol-reakciók során használt segédanyagok (Sigma-Aldrich és Bachem): nátrium-formiát, nátrium-acetát, nátrium-propionát, nátrium-butirát, lítium-acetát, kálium-acetát, cézium-acetát, tetrabutilammónium-acetát, ammónium-klorid, nátrium-paratoluolszulfonát, polietilén-glikol (PEG) 400, PEG1000, polipropilén-glikol (PPG) 425, benzoésav, magnézium-szulfát, SiO₂.

3.1.4. Katalizátorok

A reakciók során részben kereskedelmi forgalomban lévő, részben általam és az SZTE-ÁOK Orvosi Vegytani Intézet által Fmoc-technikával szintetizált katalizátorokat használtam.

Kereskedelmi forgalomban lévő katalizátorok: L-prolin (Sigma-Aldrich), L-hidroxiprolin (Sigma-Aldrich), *O*-benzil-Hyp-HCl (Bachem).

Az általam szintetizált katalizátorok: *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp, *O*-benzoil-Hyp, *O*-kaproil-Hyp, *O*-mirisztoil-Hyp, *O*-(4-hexilbenzoil)-Hyp, *O*-1-naftoil-Hyp, *O*-2-naftoil-Hyp, *O*-(1-naftilacetil)-Hyp, *O*-(4-*terc*-butilfenilacetil)-Hyp, *O*-1-naftoil-Hyp-metil-észter, *O*-benzil-Hyp.

Az SZTE-ÁOK Orvosi Vegytani Intézet által szintetizált katalizátorok: H-Pro-MBHA-PS (**P**-MBHA-PS), H-Pro-Pro-MBHA-PS (**PP**-MBHA-PS), H-Pro-Pro-Pro-MBHA-PS (**PPP**-MBHA-PS), H-Pro-Asp(OH)-MBHA-PS (**PD**-MBHA-PS), H-Pro-Pro-Asp(OH)-MBHA-PS (**PPD**-MBHA-PS), H-Pro-Glu(OH)-MBHA-PS (**PE**-MBHA-PS), H-Pro-Pro-Glu(OH)-MBHA-PS (**PPE**-MBHA-PS), H-Val-Glu(OH)-MBHA-PS (**VE**-

MBHA-PS), H-Val-Val-Glu(OH)-MBHA-PS (**VVE**-MBHA-PS), H-Ser-Glu(OH)-MBHA-PS (**SE**-MBHA-PS), H-Ser-Ser-Glu(OH)-MBHA-PS (**SSE**-MBHA-PS).

3.1.5. Vizsgálati módszerek

A hidroxiprolin-származékok NMR spektrumai Bruker AVANCE DRX 400 spektrométerrel, míg az ESI-MS spektrumai Thermo Scientific LCQ Fleet tömegspektrométerrel készültek. A nem deuterált oldószernek megfelelő csúcsot vettük belső referenciának (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm; CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 49.00$ ppm; $\text{DMSO}-d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 39.52$ ppm). Az ^1H NMR spektrumok interpretálása a következő: kémiai eltolódás (δ), ppm egységekben tetrametil-szilánhoz (TMS) képest ($\delta = 0$ ppm), multiplicitás, csatolási állandó (J , Hz-ben), protonszám. A multiplicitások leírása a következő: s (szingulett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), illetve ezek kombinációi, vagy m (multiplett). A ^{13}C NMR spektrumok interpretálása a következő: kémiai eltolódás (δ) ppm egységekben TMS-hoz képest ($\delta = 0$ ppm) (szénatomok száma, ha egynél nagyobb).

Az immobilizált oligopeptidek IR-spektrumainak felvétele Bio-Rad Digilab Division FTS-65A/896 FT-IR spektrométeren, DRIFT módban, $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ között történt (felbontás: 2 cm^{-1} ; 256 scan átlagolása) [102].

Az acetone és aldehidek közötti aszimmetrikus aldol-reakciók vizsgálata során használt analitikai készülékek paraméterei:

- Agilent Techn. 6890N GC-FID típusú gázkromatográf, Cyclosil-B 30 m x 0.25 mm belső átmérőjű királis kapilláriskolonnnal (vivőgáz – hélium);
- YL6100 típusú gázkromatográf, HP CHIRAL 30 m x 0.25 mm belső átmérőjű királis kapilláriskolonnnal (vivőgáz – hélium);
- Bruker AVANCE DRX 400 típusú NMR-spektrométer;
- Perkin-Elmer 341 típusú polariméter.

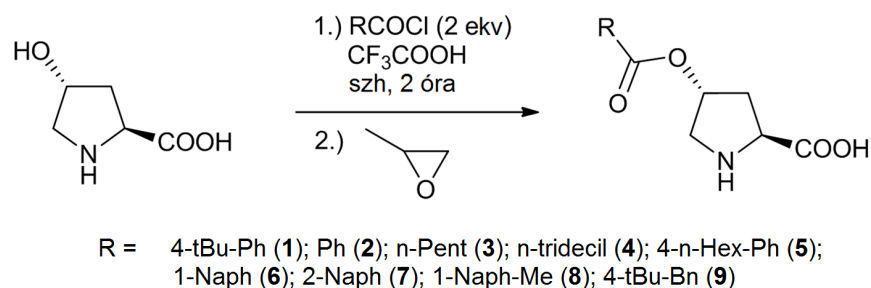
A vékonyréteg kromatográfiás analízisekhez SiO_2 -réteggel bevont alumínium lapokat (60778-25EA, Fluka) használtunk. Az oszlopkromatográfiás elválasztások SiO_2 -60 (230–400 mesh ASTM, 0.040–0.063 mm, Merck) szilika gélen történtek.

A gázkromatográfiás elválasztás körülményeit a [100] és [103] cikkek mellékletei tartalmazzák.

3.2. Katalizátorok szintézise és vizsgálata

3.2.1. Hidroxiprolin-származékok szintézise és jellemzése [100]

A hidroxiprolin-származékok szintézisének tipikus eljárása a következő (30. ábra):



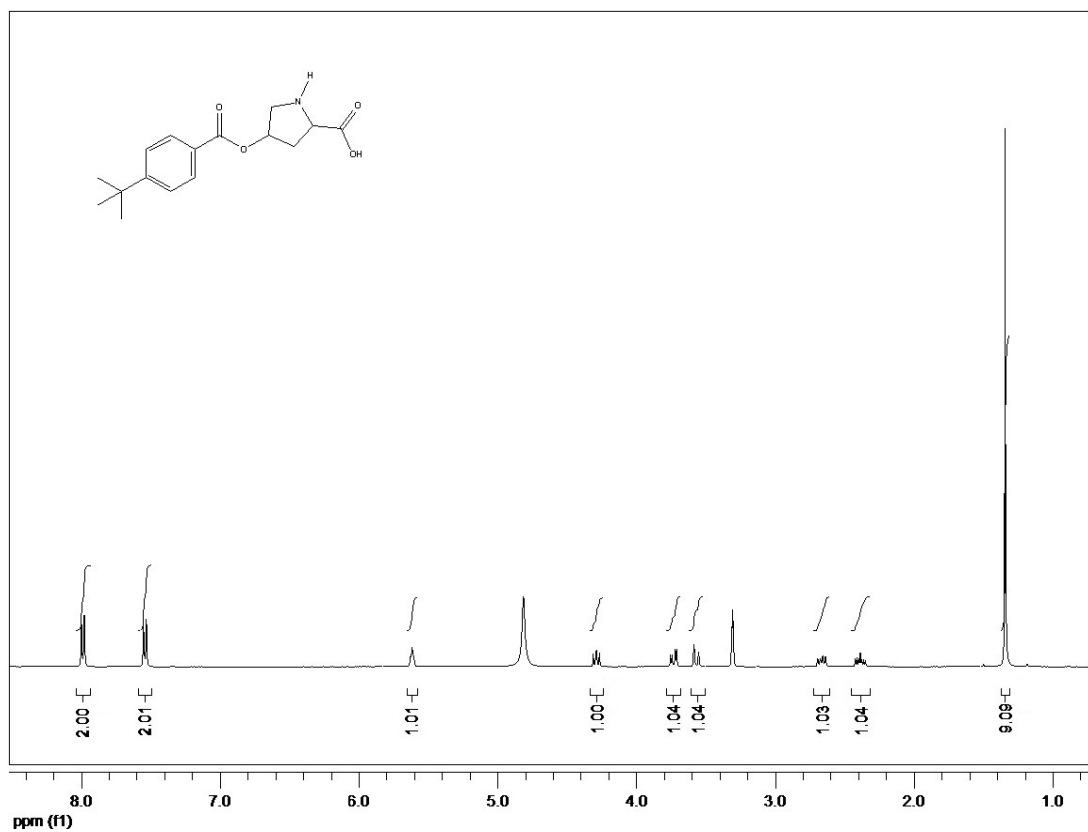
30. ábra Az aciloxiprolin-katalizátorok szintézisének általános sémája.

***O*-(4-*tert*-butilbenzoil)-Hyp (**1**):** 2,36 g (18 mmol) L-hidroxiprolint feloldottam 10 mL trifluorecetsavban 15 percig tartó keverés közben. Az oldatot jégfürdővel lehűtöttem, és hozzáadtam 7,0 mL (36 mmol) 4-*tert*-butilbenzoil-kloridot. Az így kapott oldatot 2 órán át kevertettem szobahőmérsékleten, lehűtöttem jégfürdővel, majd 35 mL dietil-étert adtam hozzá, és 15 percig hagytam ülepedni. A tiszta felülúszót dekantáltam, majd 10 mL izopropanolt adtam az üledékhez. A kapott keveréket refluxálásig melegítettem keverés közben, fehér szuszpenzió kialakulásáig. A keletkezett szuszpenziót jégfürdővel lehűtöttem, majd keverés közben 20 mL dietil-étert adtam hozzá. A kialakult szuszpenziót szűrtem, a szilárd anyagot mostam 5 mL dietil-éterrel, és szobahőmérsékleten szárítottam. Az így kapott fehér port (*O*-(4-*tert*-butilbenzoil)-Hyp-HCl) melegítve feloldottam 23 mL 100 %-os etanolban, az oldatot hagytam lehűlni szobahőmérsékletre, majd 2 mL (28,6 mmol) propilén-oxidot adtam hozzá. A keveréket 7 órán át szobahőmérsékleten, keverés nélkül hagytam kristályosodni. A képződött fehér szilárd anyagot leszűrtem, majd vízből átkristályosítottam (termelés: 45 %). Olvadáspont: 215-217 °C.

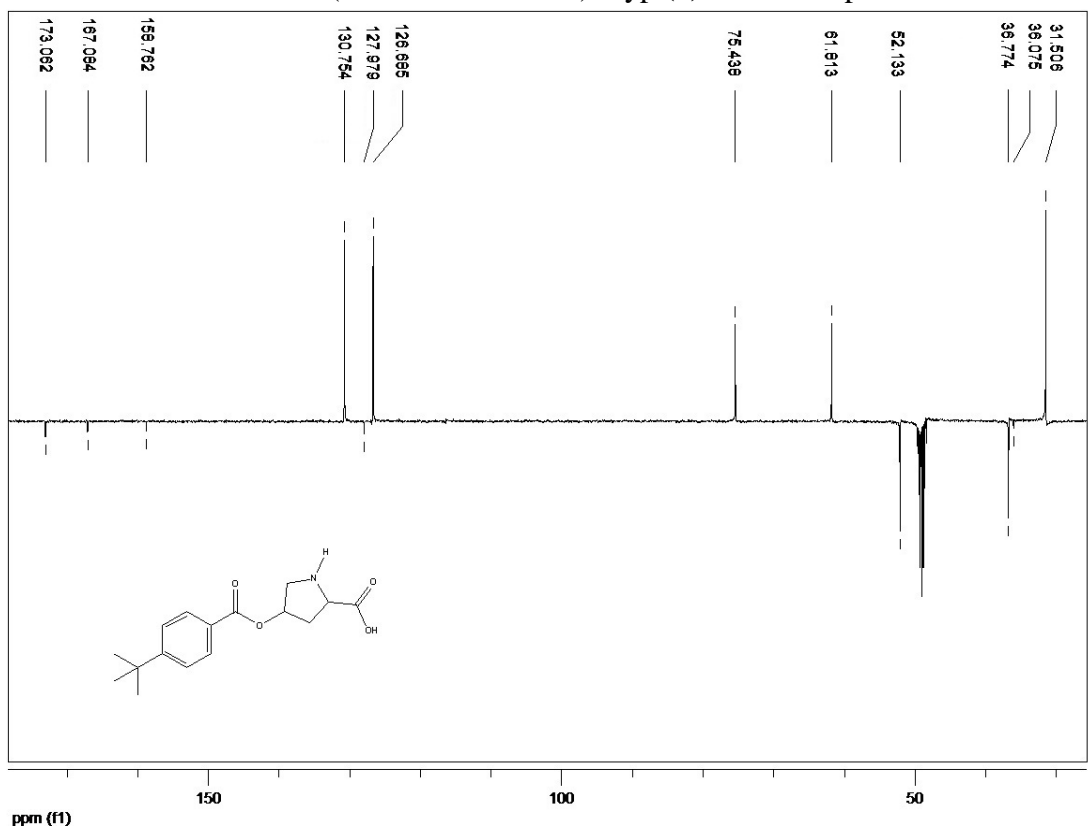
¹H NMR spektrum adatai (400 MHz, CD₃OD): δ_H 1.35 (s, 9 H), 2.35-2.43 (m, 1 H), 2.67 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.73 (dd, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 1 H), 4.29 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 5.62 (t, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) ppm (31. ábra).

¹³C NMR spektrum adatai (101 MHz, CD₃OD): δ_C 31.51, 36.08, 36.77, 52.13, 61.81, 75.44, 126.69 (2), 127.98, 130.75 (2), 158.76, 167.08, 173.06 ppm (32. ábra).

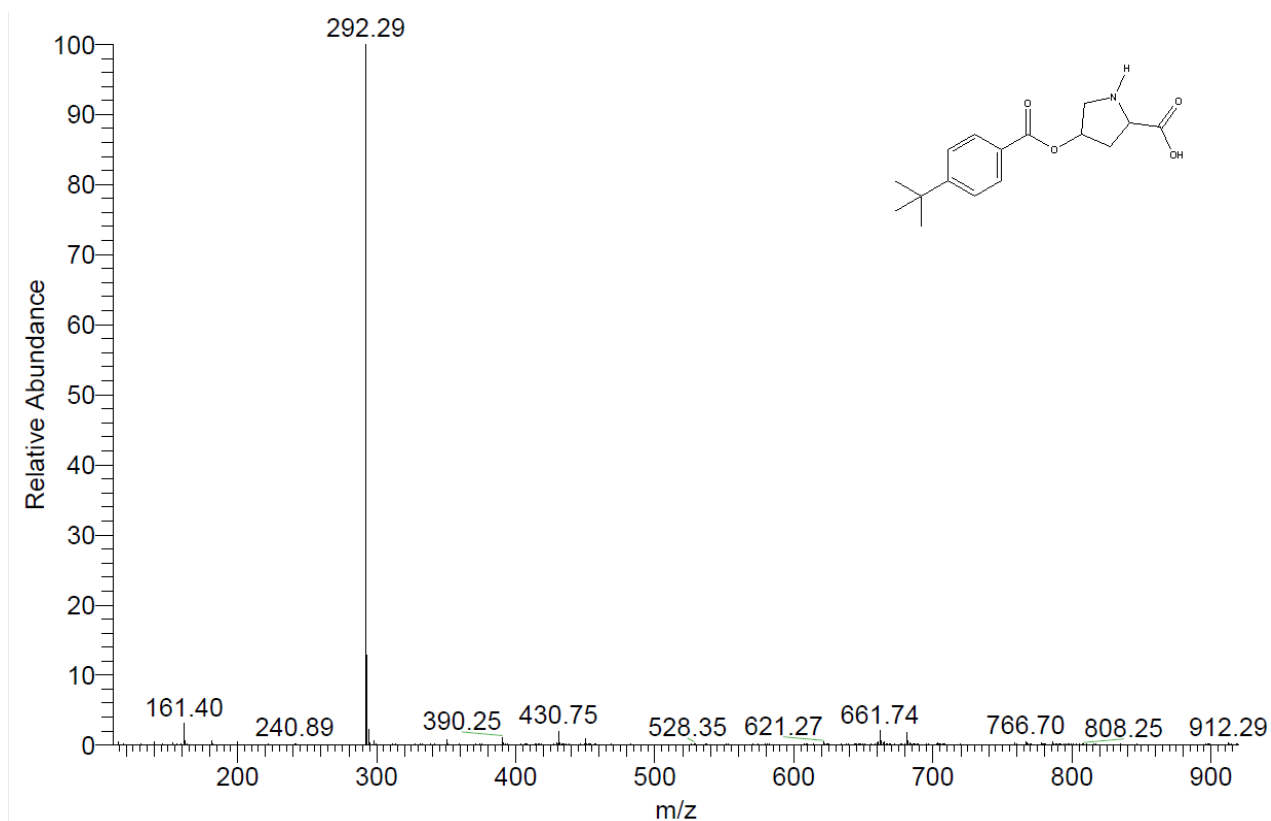
ESI-MS spektrum adatai: *m/z* (%) = 292,29 (100) [MH⁺] (33. ábra).



31. ábra Az *O*-(4-*tert*-butilbenzoyl)-Hyp (1) ¹H NMR spektruma.



32. ábra Az *O*-(4-*tert*-butilbenzoyl)-Hyp (1) ¹³C NMR spektruma.

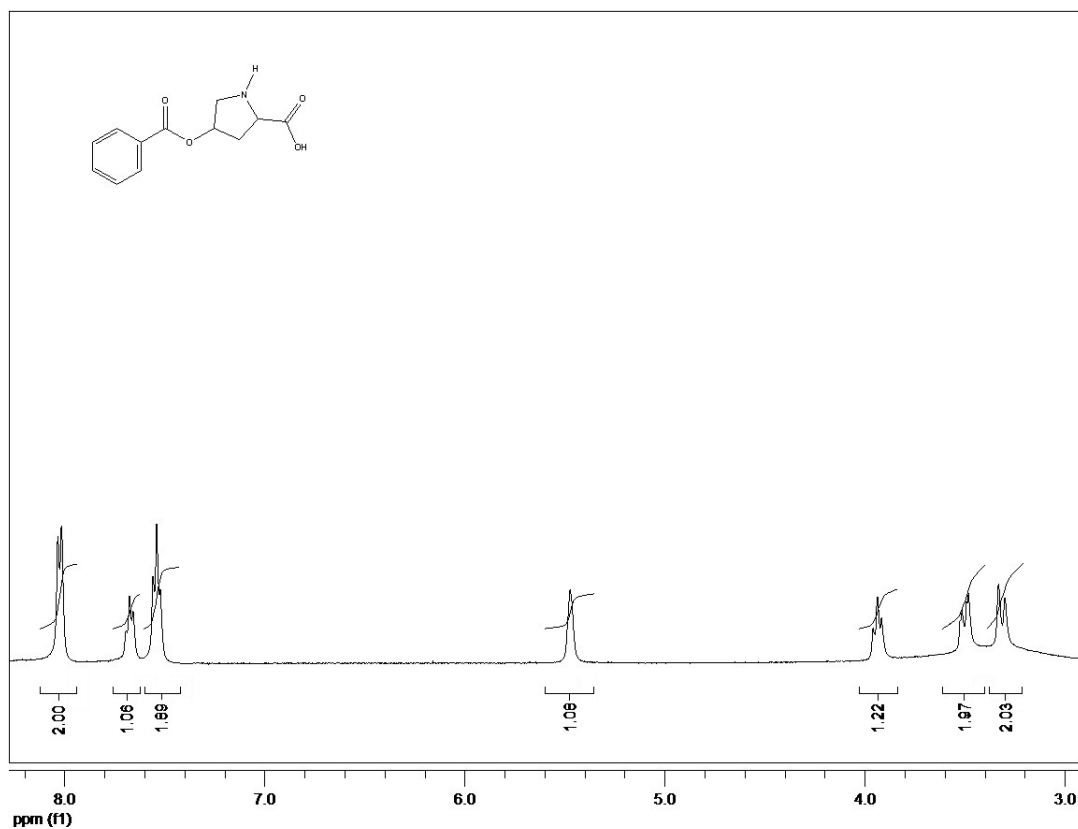


33. ábra Az *O*-(4-*tert*-butilbenzoil)-Hyp (**1**) ESI-MS spektruma.

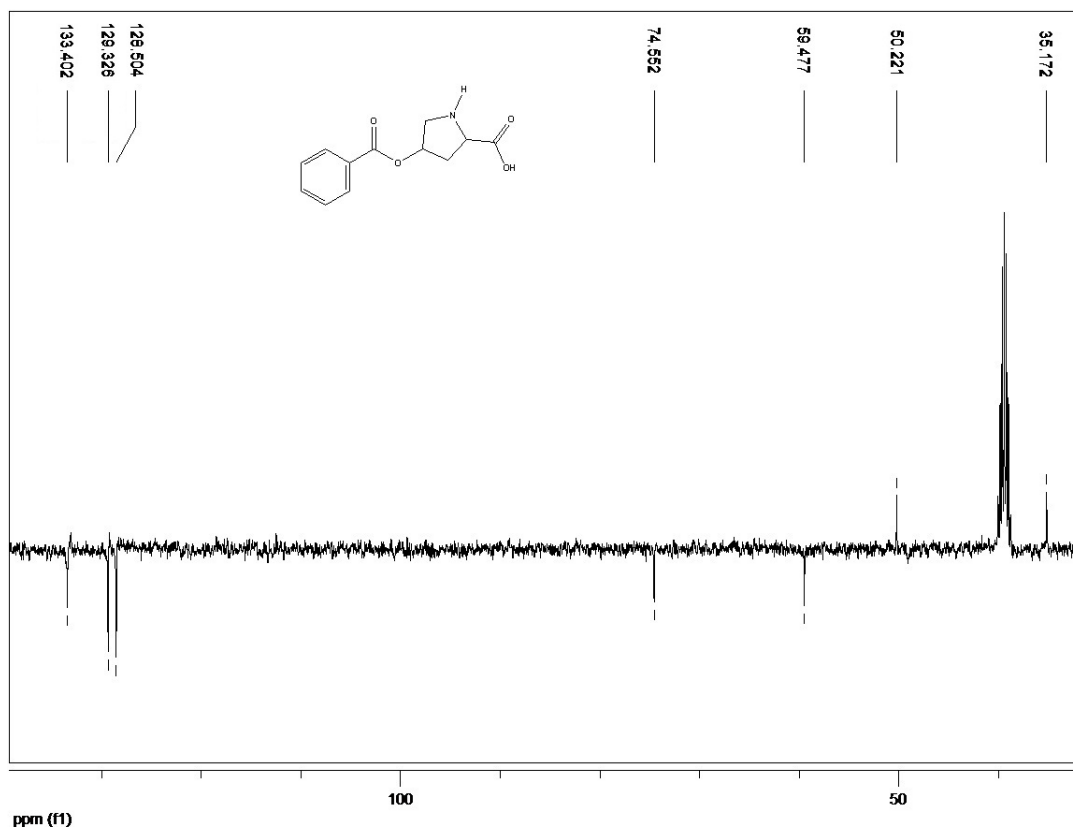
***O*-benzoil-Hyp (**2**):** Az *O*-(4-*tert*-butilbenzoil)-Hyp (**1**) esetén leírt módszer alapján készítettem (termelés: 23 %). Olvadáspont: 217-219 °C (irodalmi [101]: 217-219 °C).

¹H NMR spektrum adatai (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 3.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H), 3.50 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2 H), 3.94 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H) ppm (34. ábra).

¹³C NMR spektrum adatai (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C 35.17, 50.22, 59.48, 74.55, 128.50 (2), 129.33 (2), 133.40 ppm (35. ábra).



34. ábra Az *O*-benzoil-Hyp (2) ¹H NMR spektruma.



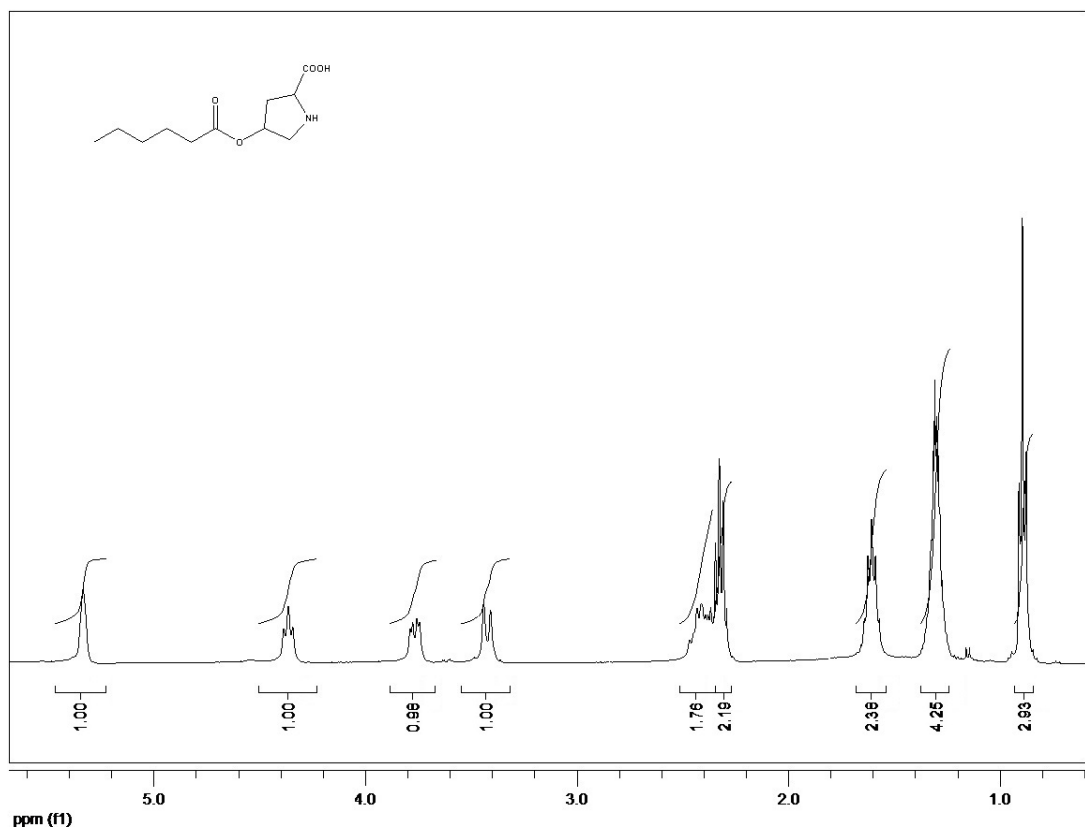
35. ábra Az *O*-benzoil-Hyp (2) ^{13}C NMR spektruma.

***O*-kaproil-Hyp (3):** 1,18 g (9 mmol) L-hidroxiprolint feloldottam 5 mL trifluorecetsavban 15 percig tartó keverés közben. Az oldatot jégfürdővel lehűtöttem, és hozzáadtam 2,5 mL (18 mmol) kaproil-kloridot. Az így kapott oldatot 2 órán át kevertettem szobahőmérsékleten, ismét lehűtöttem jégfürdővel, majd 17,5 mL dietil-étert adtam hozzá. A keletkezett fehér csapadékot leszűrtem, 7,5 mL dietil-éterrel mostam, majd 42 órán át szobahőmérsékleten szárítottam. A kapott fehér port (*O*-kaproil-Hyp-HCl) 2,8 mL 100 %-os etanolban oldottam melegítve, az oldatot hagytam lehűlni szobahőmérsékletre, majd 1,5 mL (21,5 mmol) propilén-oxidot adtam hozzá. A keveréket 7 órán át szobahőmérsékleten, keverés nélkül hagytam kristályosodni. A képződött fehér szilárd anyagot szűrtem, majd vízből átkristályosítottam (termelés: 40 %). Olvadáspont: 201-204 °C (irodalmi [101]: 201-203 °C).

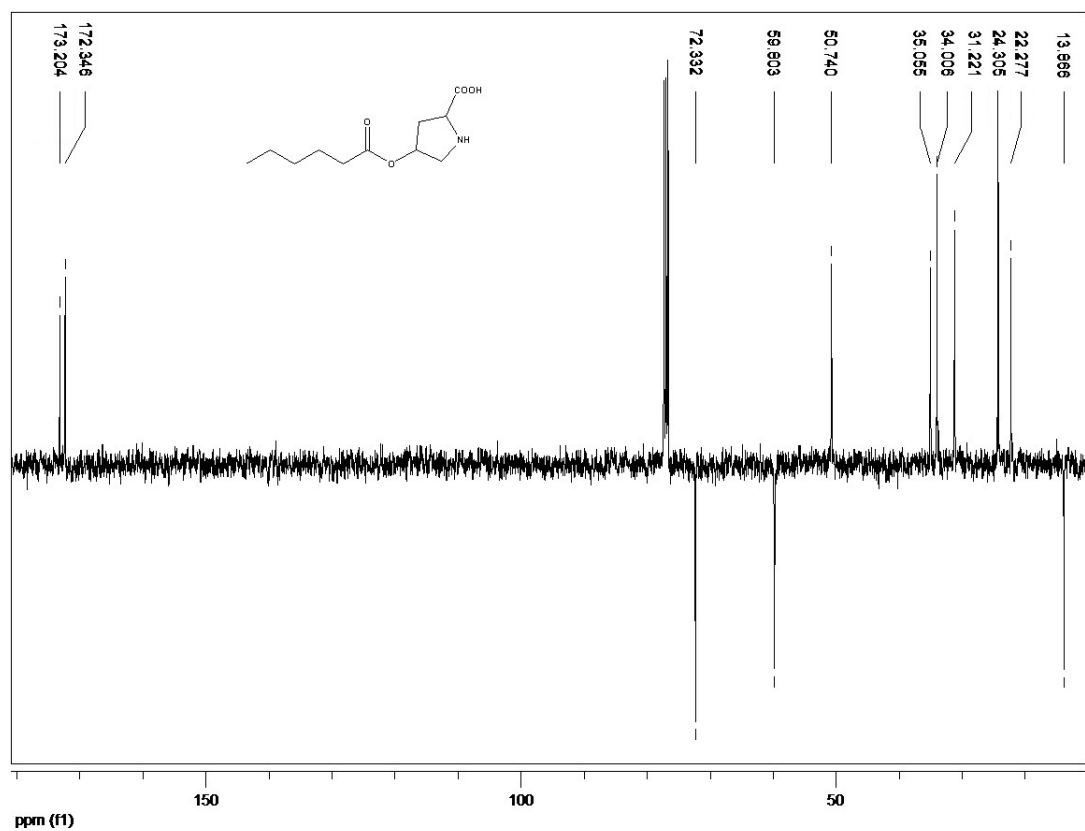
^1H NMR spektrum adatai (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.24-1.38 (m, 4 H), 1.55-1.67 (m, 2 H), 2.32 (dd, $J = 14.4, 6.5$ Hz, 2 H), 2.36-2.50 (m, 2 H), 3.43 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 1 H), 4.37 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.34 (s, 1 H) ppm (36. ábra).

^{13}C NMR spektrum adatai (101 MHz, CDCl_3): δ_{C} 13.87, 22.28, 24.31, 31.22, 34.01, 35.06, 50.74, 59.80, 72.33, 172.35, 173.20 ppm (37. ábra).

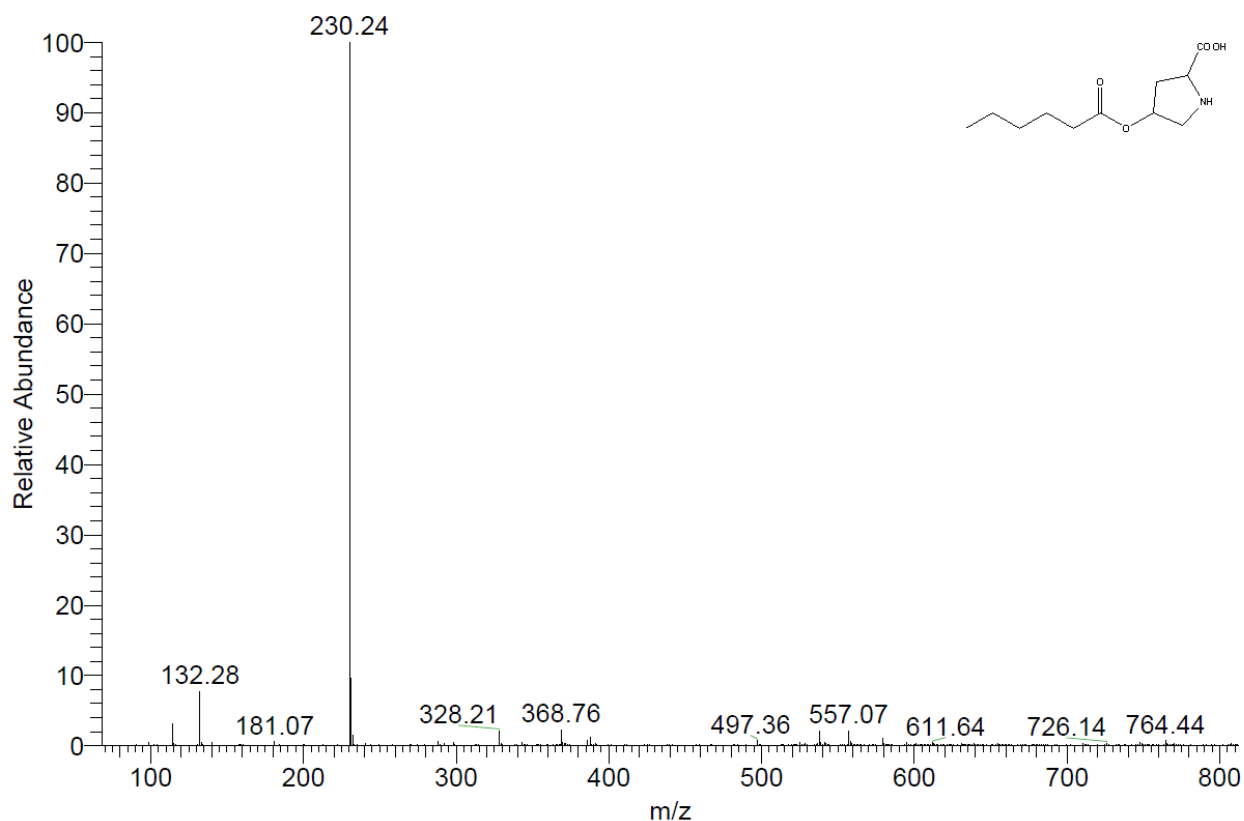
ESI-MS spektrum adatai: m/z (%) = 230,24 (100) $[\text{MH}^+]$ (38. ábra).



36. ábra Az *O*-kaproil-Hyp (3) ¹H NMR spektruma.



37. ábra Az *O*-kaproil-Hyp (3) ¹³C NMR spektruma.

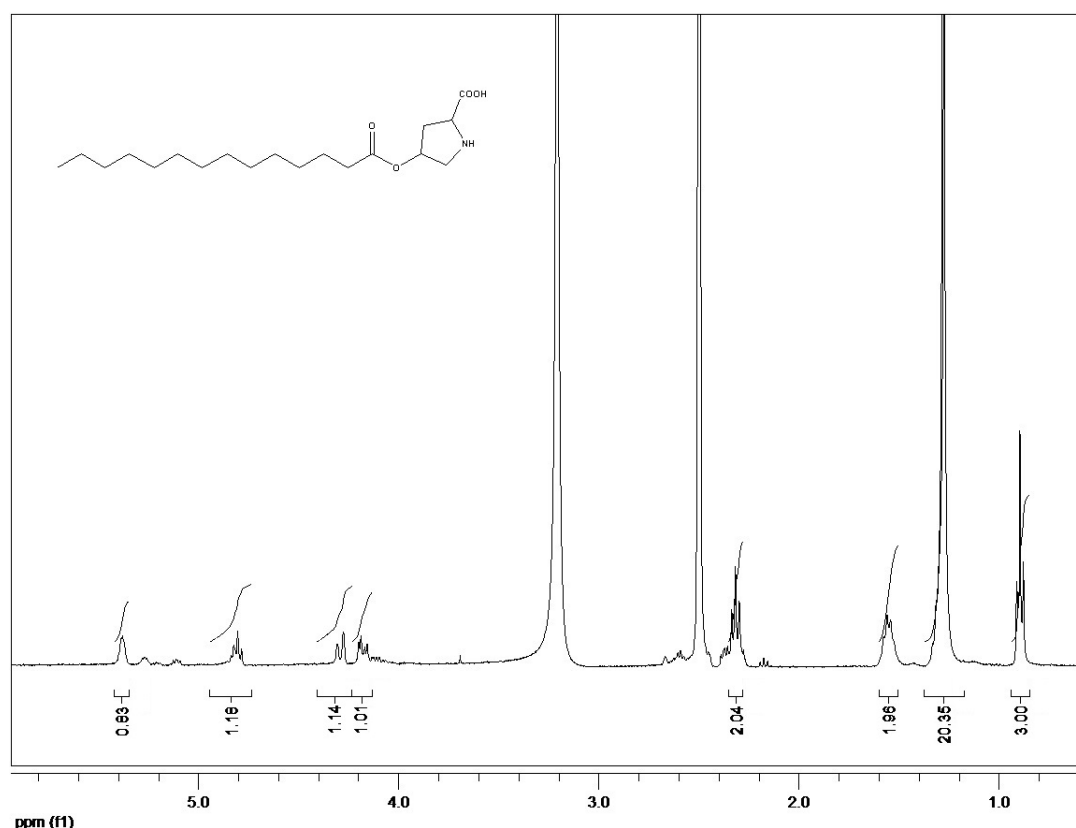


38. ábra Az *O*-kaproil-Hyp (**3**) ESI-MS spektruma.

***O*-mirisztoil-Hyp (4):** Az *O*-kaproil-Hyp (**3**) esetén leírt módszer alapján készítettem (termelés: 33 %). Olvadáspont: 161-168 °C.

^1H NMR spektrum adatai (400 MHz, $\text{CS}_2/\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.28 (s, 20 H), 1.51-1.60 (m, 2 H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.18 (dd, $J = 12.1, 4.6$ Hz, 1 H), 4.29 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.81 (dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz, 1 H), 5.35-5.41 (m, 1 H) ppm (39. ábra).

^{13}C NMR spektrumot a kis oldhatóság miatt erről a vegyületről nem lehetett felvenni.



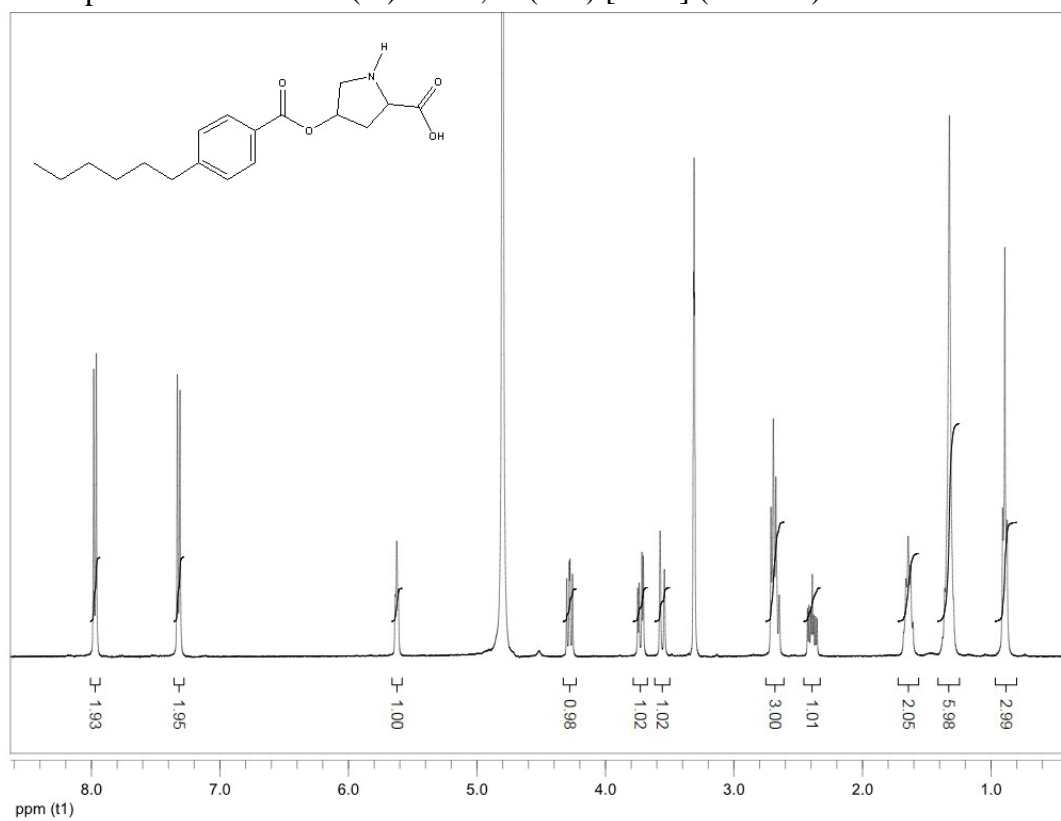
39. ábra Az *O*-mirisztoil-Hyp (4) ¹H NMR spektruma.

***O*-(4-hexilbenzoil)-Hyp (5):** 0,591 g (4,5 mmol) L-hidroxiprolint feloldottam 2,5 mL trifluorecetsavban 15 percig tartó keverés közben. Az oldatot jégfürdővel lehűtöttem, és hozzáadtam 2,0 mL (9 mmol) 4-hexilbenzoil-kloridot. A kapott oldatot 2 órán át kevertettem szobahőmérsékleten, ismét lehűtöttem jégfürdővel, majd 8,75 mL dietil-étert adtam hozzá, és 15 percig hagytam ülepedni. Ezután 11,5 mL izopropanolt adtam az üledékhez. A keveréket fehér szuszpenzió kialakulásáig melegítettem keverés közben. A szuszpenziót jégfürdővel lehűtöttem, majd keverés közben 5 mL dietil-étert adtam hozzá. A kialakult szuszpenziót szűrtem, a szilárd anyagot 1,25 mL dietil-éterrel mostam, és szobahőmérsékleten szárítottam. A kapott fehér port (*O*-(4-hexilbenzoil)-Hyp-HCl) 2,5 mL 100 %-os etanolban oldottam melegítve, az oldatot hagytam lehűlni szobahőmérsékletre, majd 0,5 mL (7,2 mmol) propilén-oxidot adtam hozzá. A keveréket 7 órán át szobahőmérsékleten, keverés nélkül hagytam kristályosodni. A képződött fehér kristályos anyagot szűrtem, majd vízzel forraltam, és ismét szűrtem (termelés: 34 %). Olvadáspont: 228-229 °C.

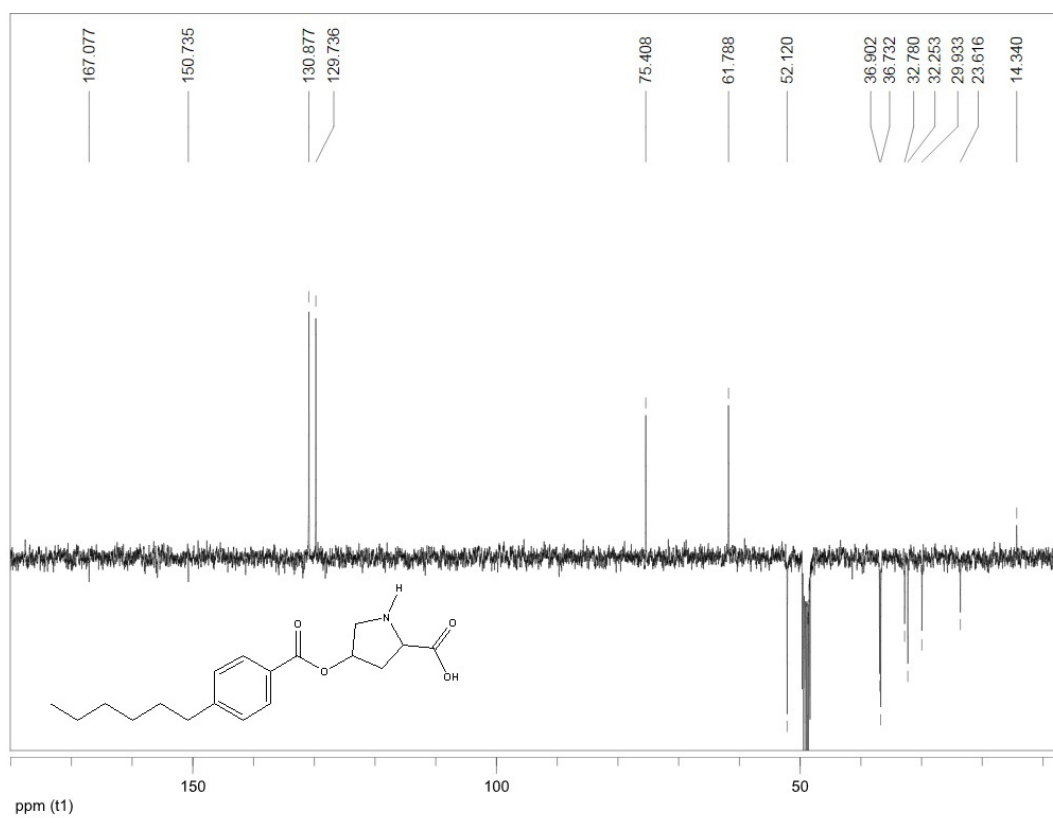
¹H NMR spektrum adatai (400 MHz, CD₃OD): δ_H 0.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.24-1.41 (m, 6 H), 1.57-1.71 (m, 2 H), 2.39 (ddd, *J* = 14.9, 10.3, 4.9 Hz, 1 H), 2.62-2.75 (m, 3 H), 3.56 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.73 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1 H), 4.28 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 5.62 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) ppm (40. ábra).

¹³C NMR spektrum adatai (101 MHz, CD₃OD): δ_C 14.34, 23.62, 29.93, 32.25, 32.78, 36.73, 36.90, 52.12, 61.79, 75.41, 129.74 (2), 130.88 (2), 150.74, 167.08 ppm (A karboxil-csoport szénatomjai a kis oldhatóság miatt nem látszanak.) (41. ábra).

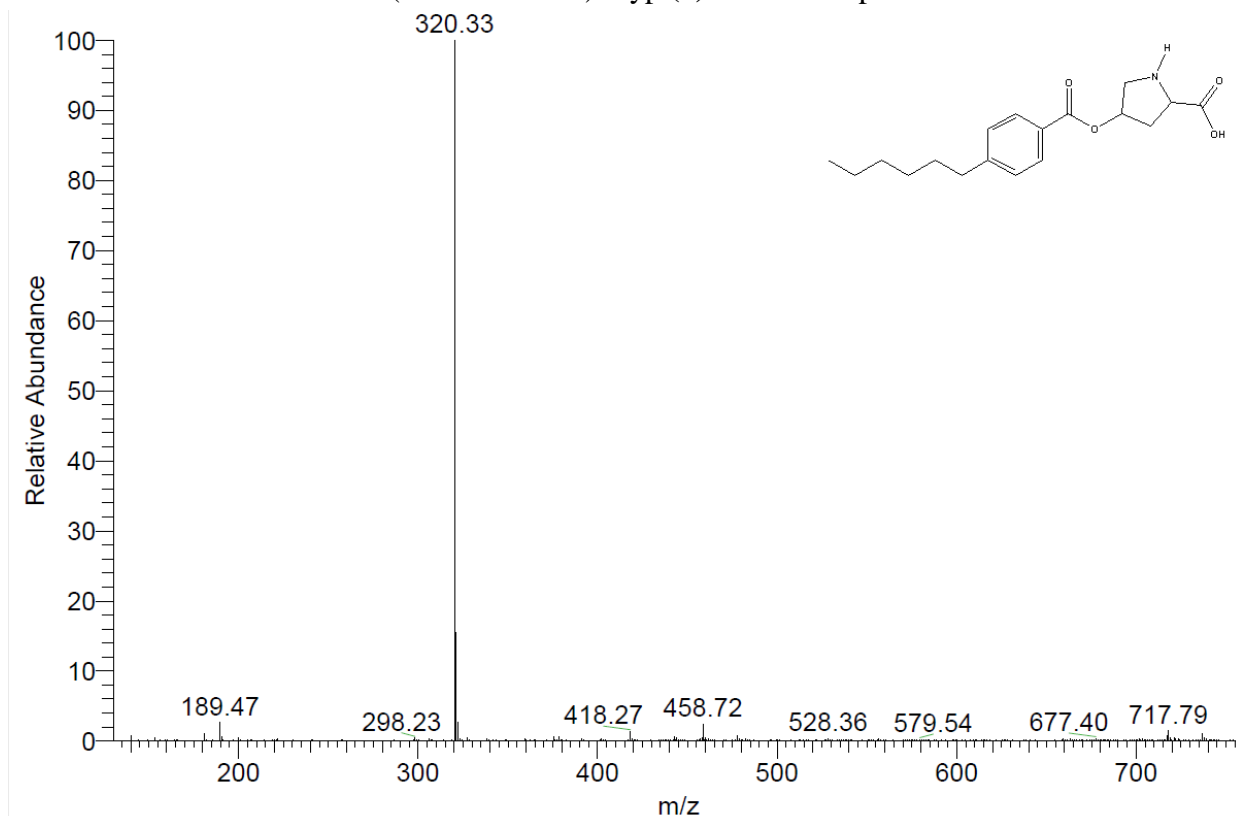
ESI-MS spektrum adatai: m/z (%) = 320,33 (100) $[MH^+]$ (40. ábra).



40. ábra Az *O*-(4-hexilbenzoyl)-Hyp (5) 1H NMR spektruma.



41. ábra Az *O*-(4-hexilbenzoil)-Hyp (**5**) ^{13}C NMR spektruma.



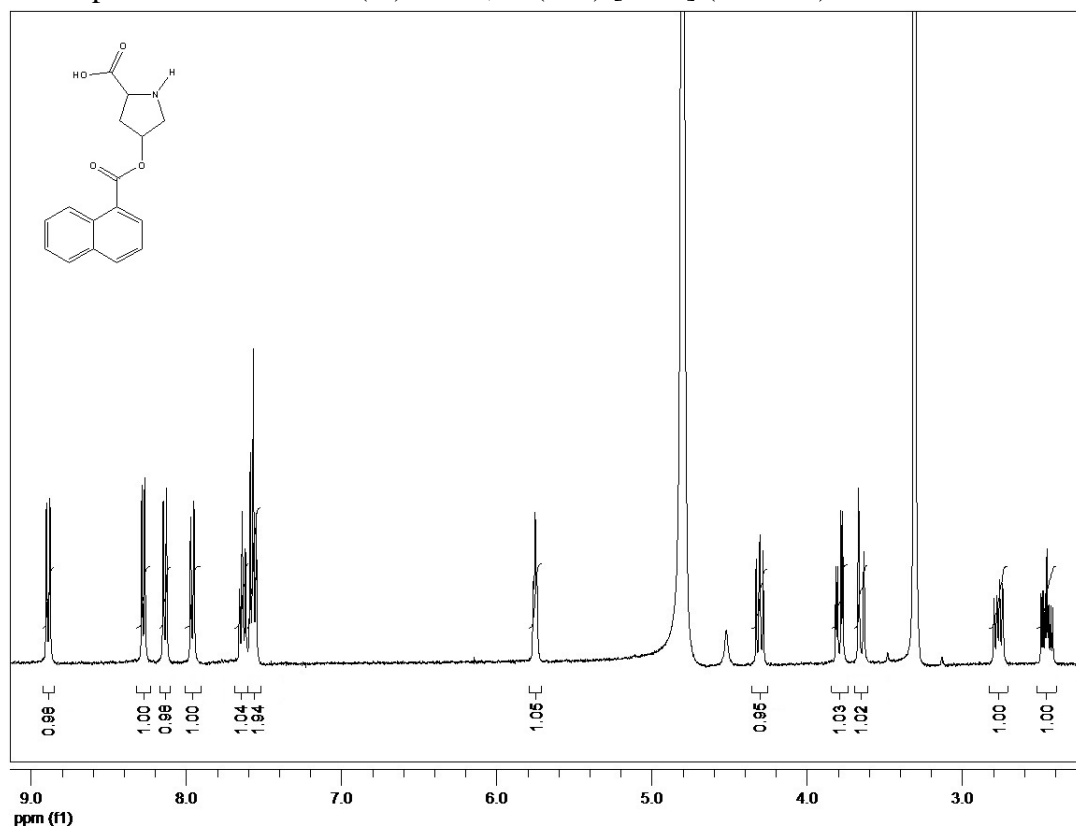
42. ábra Az *O*-(4-hexilbenzoil)-Hyp (**5**) ESI-MS spektruma.

***O*-1-naftoil-Hyp (**6**):** 1,31 g (10 mmol) L-hidroxiprolint feloldottam 5,6 mL trifluorecetsavban 15 percig tartó keverés közben. Az oldatot jégfürdővel lehűtöttem, és hozzáadtam 3,8 g (20 mmol) 1-naftoil-kloridot. A keveréket 2 órán át kevertettem szobahőmérsékleten, ismét lehűtöttem jégfürdővel, majd 19,4 mL dietil-étert adtam hozzá, és 15 percig hagytam ülepedni. A tiszta felülúszót dekantáltam, és 5,6 mL izopropanolt adtam az üledékhez. A keveréket refluxálásig melegítettem keverés közben, fehér szuszpenzió kialakulásáig. A szuszpenziót jégfürdővel lehűtöttem, majd keverés közben 11,1 mL dietil-étert adtam hozzá. A kialakult szuszpenziót szűrtem, a szilárd anyagot 2,8 mL dietil-éterrel mostam, és szobahőmérsékleten szárítottam. A kapott fehér port (*O*-1-naftoil-Hyp-HCl) 23 mL 100 %-os etanolban szuszpendáltam melegítve, a szuszpenziót hagytam lehűlni szobahőmérsékletre, majd 1,2 mL (17,2 mmol) propilén-oxidot adtam hozzá. A keveréket 7 órán át szobahőmérsékleten, keverés nélkül hagytam kristályosodni. A képződött fehér kristályos anyagot szűrtem, majd víz/etanol 1:1 eleggyel forraltam, és ismét szűrtem (termelés: 54 %). Olvadáspont: 233-235 °C.

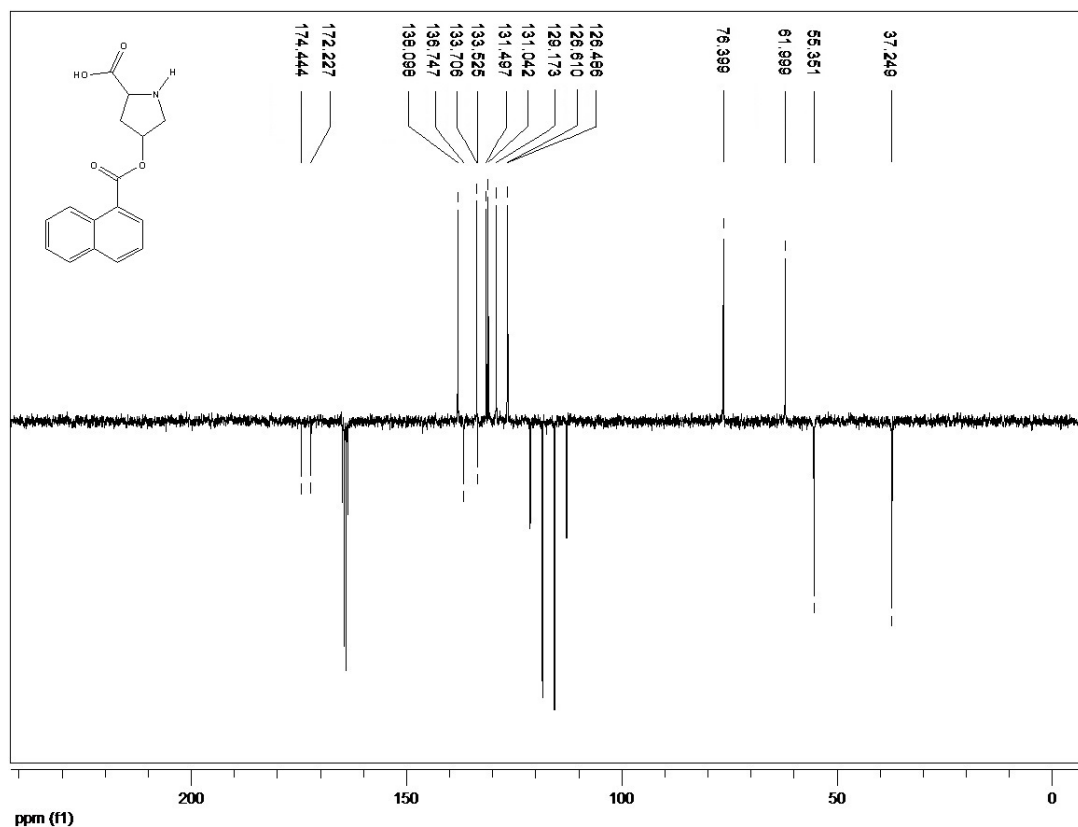
^1H NMR spektrum adatai (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.77 (dd, $J = 14.6$, 7.8 Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 13.3$, 4.4 Hz, 1 H), 4.31 (dd, $J = 10.3$, 7.8 Hz, 1 H), 5.75 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 8.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H) ppm (43. ábra).

^{13}C NMR spektrum adatai (101 MHz, CF_3COOD): δ_{C} 37.25, 55.35, 62.00, 76.40, 126.49, 126.61, 129.17, 131.04, 131.50, 133.53, 133.71, 136.75, 138.10, 172.23, 174.44 ppm (44. ábra).

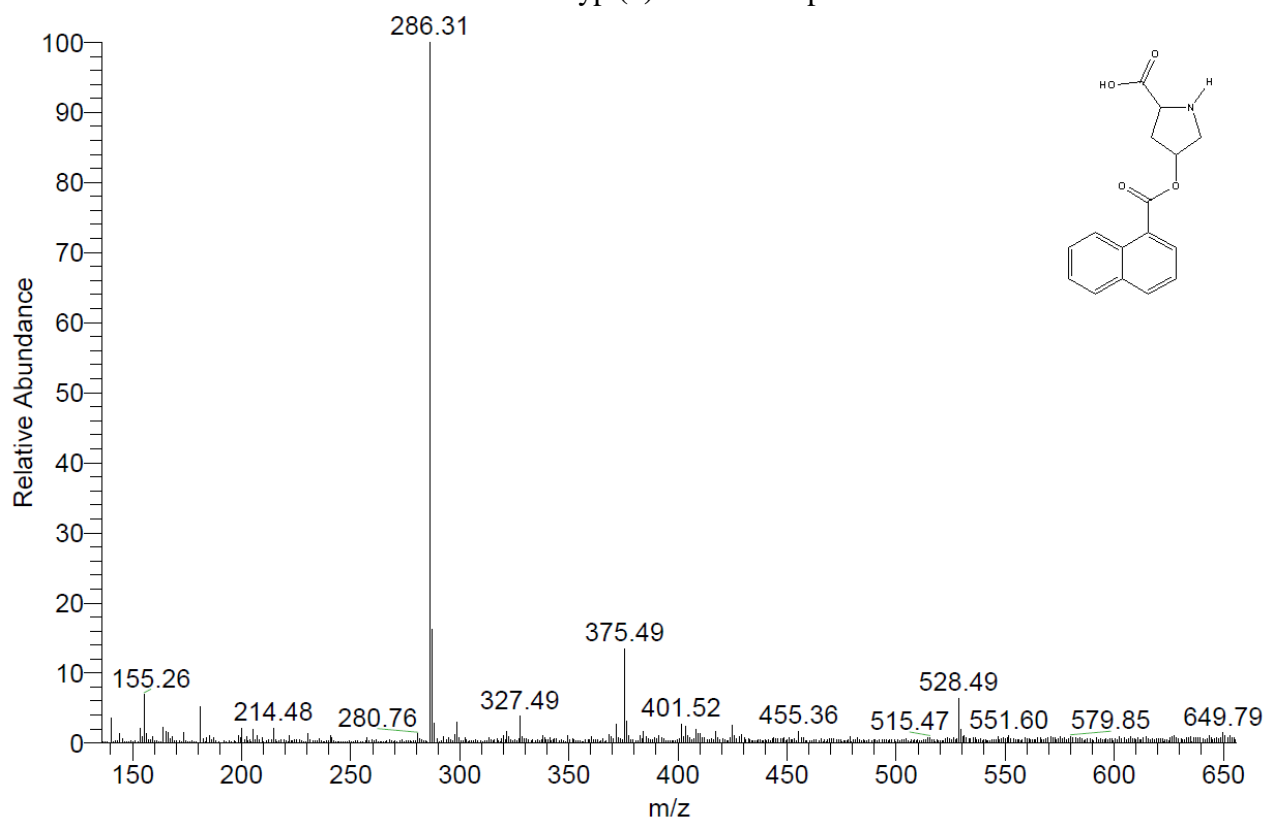
ESI-MS spektrum adatai: m/z (%) = 286,31 (100) $[\text{MH}^+]$ (45. ábra).



43. ábra Az *O*-1-natftoil-Hyp (6) ^1H NMR spektruma.



44. ábra Az *O*-1-natftoil-Hyp (**6**) ^{13}C NMR spektruma.



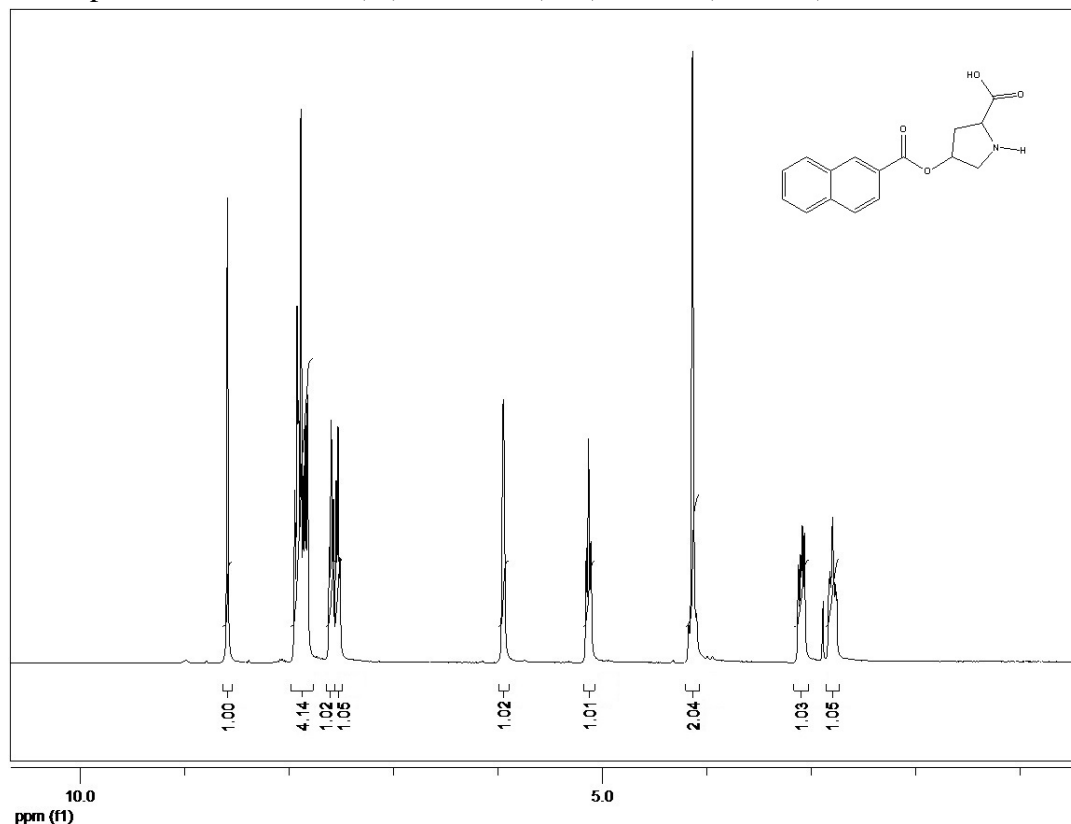
45. ábra Az *O*-1-natftoil-Hyp (**6**) ESI-MS spektruma.

***O*-2-naftoil-Hyp (7):** 1,50 g (11,5 mmol) L-hidroxiprolint feloldottam 15 mL trifluorecetsavban 15 percig tartó keverés közben. Az oldatot jégfürdővel lehűtöttem, és hozzáadtam 4,3 g (23 mmol) 2-naftoil-kloridot. A keveréket 2 órán át kevertettem szobahőmérsékleten, ismét lehűtöttem jégfürdővel, majd 22 mL dietil-étert adtam hozzá, és 15 percig hagytam ülepedni. A tiszta felülúszót dekantáltam, és 6,3 mL izopropanolt adtam az üledékhez. A keveréket refluxálásig melegítettem keverés közben, fehér szuszpenzió kialakulásáig. A szuszpenziót jégfürdővel lehűtöttem, majd keverés közben 12,6 mL dietil-étert adtam hozzá. A kialakult szuszpenziót szűrtem, a szilárd anyagot 3,2 mL dietil-éterrel mostam, és szobahőmérsékleten szárítottam. A kapott fehér port (*O*-2-naftoil-Hyp-HCl) 20 mL 100 %-os etanolban szuszpendáltam melegítve, a szuszpenziót hagytam lehűlni szobahőmérsékletre, majd 1,4 mL (20,0 mmol) propilén-oxidot adtam hozzá. A keveréket 7 órán át szobahőmérsékleten, keverés nélkül hagytam kristályosodni. A képződött fehér szilárd anyagot szűrtem, majd víz/etanol 1:1 eleggyel forraltam, és ismét szűrtem (termelés: 45 %). Olvadáspont: 240-245 °C.

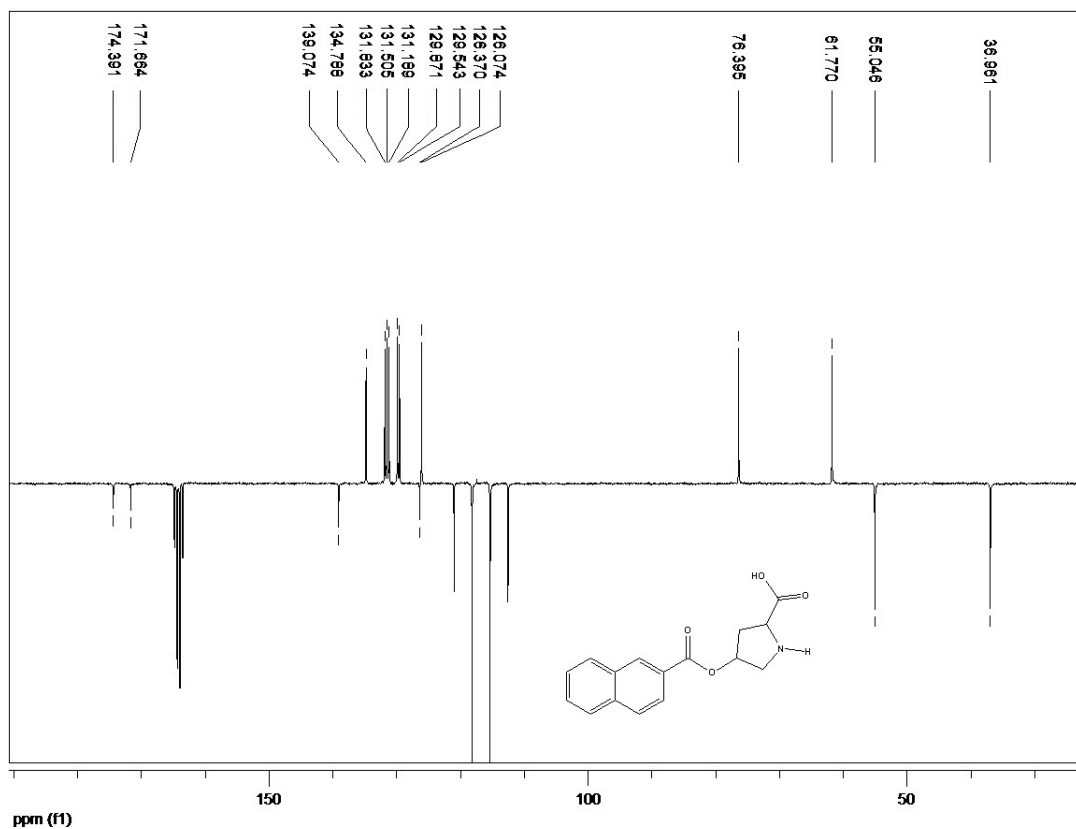
¹H NMR spektrum adatai (400 MHz, CF₃COOD): δ_H 2.73-2.86 (m, 1 H), 3.09 (dd, *J* = 14.9, 8.0 Hz, 1 H), 4.07-4.20 (m, 2 H), 5.13 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 7.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.78-7.98 (m, 4 H), 8.59 (s, 1 H) ppm (46. ábra).

¹³C NMR spektrum adatai (101 MHz, CF₃COOD): δ_C 36.96, 55.05, 61.77, 76.40, 126.07, 126.37, 129.54, 129.87, 131.18, 131.51, 131.83, 134.79, 139.07, 171.66, 174.39 ppm (47. ábra).

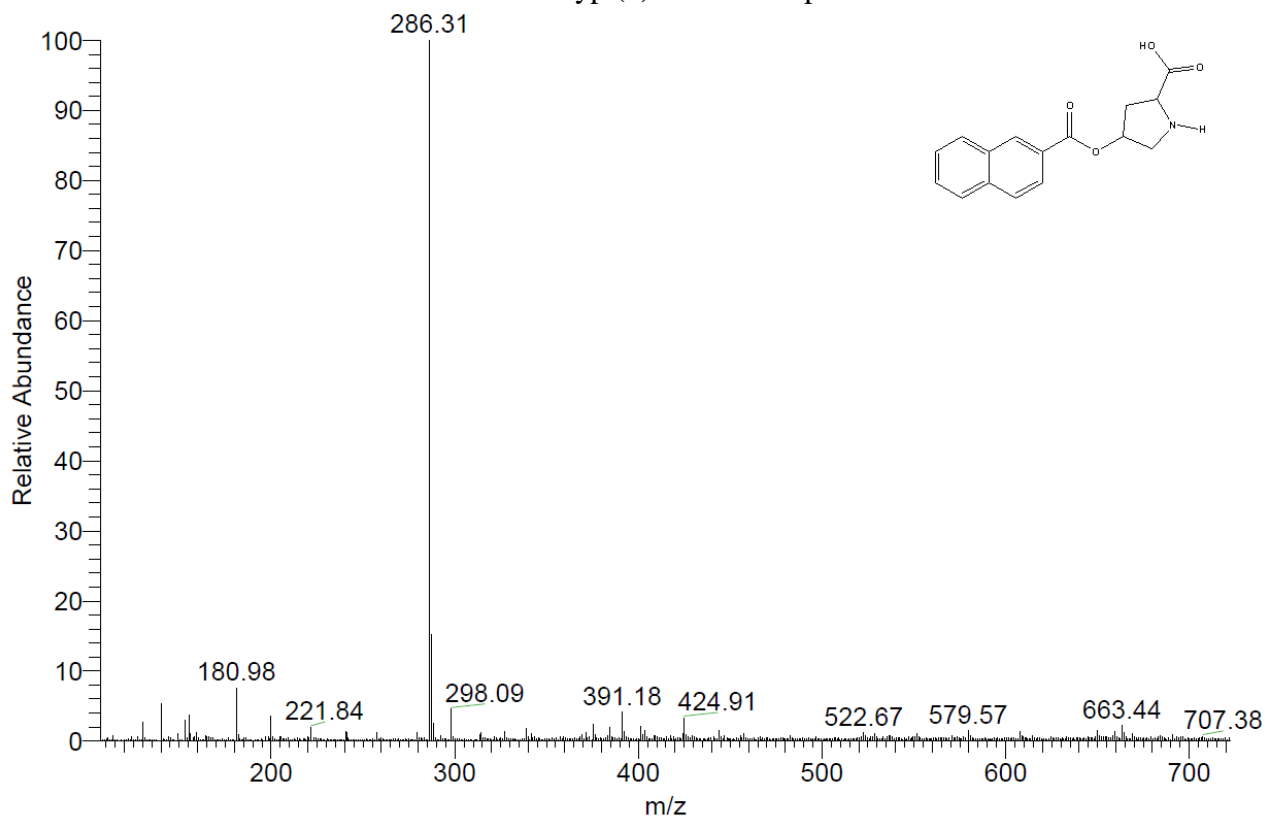
ESI-MS spektrum adatai: *m/z* (%) = 286,31 (100) [MH⁺] (48. ábra).



46. ábra Az *O*-2-naftoil-Hyp (7) ¹H NMR spektruma.



47. ábra Az *O*-2-natftoil-Hyp (7) ¹³C NMR spektruma.

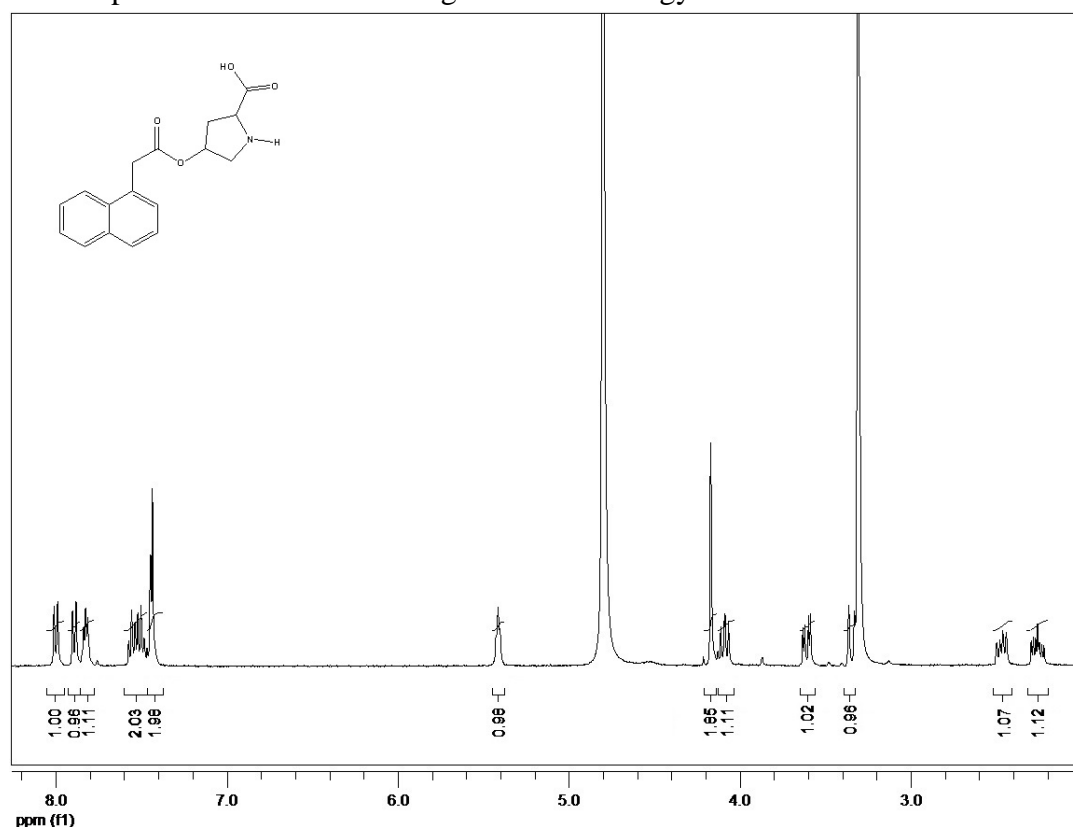


48. ábra Az *O*-2-natftoil-Hyp (7) ESI-MS spektruma.

***O*-(1-naftilacetil)-Hyp (8):** Az *O*-(4-*tert*-butilbenzoi)-Hyp (1) esetén leírt módszer alapján készítettem (termelés: 42 %). Olvadáspont: 218-224 °C.

¹H NMR spektrum adatai (400 MHz, CD₃OD): δ_H 2.20-2.32 (m, 1 H), 2.47 (dd, *J* = 14.5, 7.7 Hz, 1 H), 3.35 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.61 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 5.42 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 2 H), 7.46-7.59 (m, 2 H), 7.79-7.86 (tátszólagos, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H) ppm (49. ábra).

¹³C NMR spektrumot a kis oldhatóság miatt erről a vegyületről nem lehetett felvenni.



49. ábra Az *O*-(1-naftilacetil)-Hyp (8) ¹H NMR spektruma.

4-*tert*-butilfenilecetsav (9a): 4,13 g (20 mmol) metil-4-*tert*-butilfenilacetátot oldottam 160 mL metanolban, és 40 mL vizet majd 1,2 g (30 mmol) nátrium-hidroxidot adtam hozzá. Az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagytam keveredni, bepároltam vákuumban, a maradékot vízzel hígítottam, majd 1N kénsavval a pH-t 4-re állítottam. Ezután a képződött csapadékot szűrtem, vízzel mostam és szárítottam (termelés: 39%).

¹H NMR spektrum adatai (400 MHz, CDCl₃): δ_H 1.32 (s, 9 H), 3.60 (s, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.48 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR spektrum adatai (101 MHz, CDCl₃): δ_C 31.49 (3), 34.62, 40.84, 125.70 (2), 129.16 (2), 130.57, 150.29, 177.92 ppm.

4-*tert*-butilfenilacetyl-klorid (9b): Az általam készített 1,49 g (7,74 mmol) 4-*tert*-butilfenilecetsavat (9a) 8,0 mL diklórmétánban oldottam, 0,85 mL (11,6 mmol) tionil kloridot és 60 μL (0,78 mmol) dimetil-formamidot adtam hozzá, majd

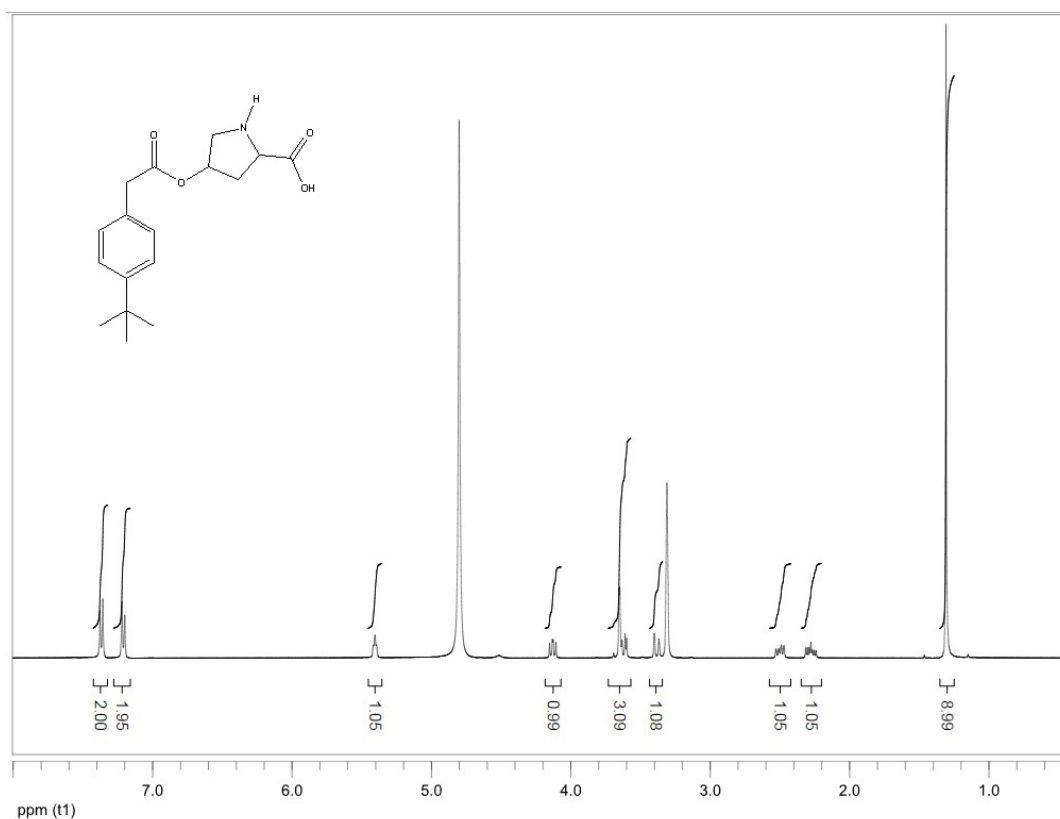
szobahőmérsékleten 1,5 órán át kevertettem. Az oldószert vákuumban bepároltam, majd a kapott terméket azonnal használtam *O*-(4-*terc*-butilfenilacetil)-Hyp (**9**) előállításához.

***O*-(4-*terc*-butilfenilacetil)-Hyp (**9**):** 0,51 g (3,9 mmol) L-hidroxiprolint feloldottam 3,2 mL trifluoecetsavban 15 percig tartó keverés közben. Az oldatot jégfürdővel lehűtöttem, és hozzáadtam 1,63 g (7,74 mmol) általam szintetizált 4-*terc*-butilfenilacetil-kloridot (**9b**). Az oldatot 2 órán át kevertettem szobahőmérsékleten, ismét lehűtöttem jégfürdővel, majd 15,4 mL dietil-étert adtam hozzá, és 20 óráig hagytam ülepedni. A tiszta felülúszót dekantáltam, és 2,2 mL izopropanolt adtam az üledékhez. A keveréket refluxálásig melegítettem keverés közben, fehér szuszpenzió kialakulásáig. A szuszpenziót jégfürdővel lehűtöttem, majd 20 órán át tartó keverés közben 4,4 mL dietil-étert adtam hozzá. Az így kialakult szuszpenziót szűrtem, a szilárd anyagot 1 mL dietil-éterrel mostam, és szobahőmérsékleten szárítottam. A kapott fehér port [*O*-(4-*terc*-butilfenilacetil)-Hyp-HCl] 2 mL 100 %-os etanolban oldottam melegítve, az oldatot hagytam lehűlni szobahőmérsékletre, majd 0,432 mL (6,18 mmol) propilén-oxidot adtam hozzá. A keveréket 7 órán át szobahőmérsékleten, keverés nélkül hagytam kristályosodni. A képződött fehér szilárd anyagot szűrtem, majd vízzel mostam (termelés: 18 %). Olvadáspont: 206-208 °C.

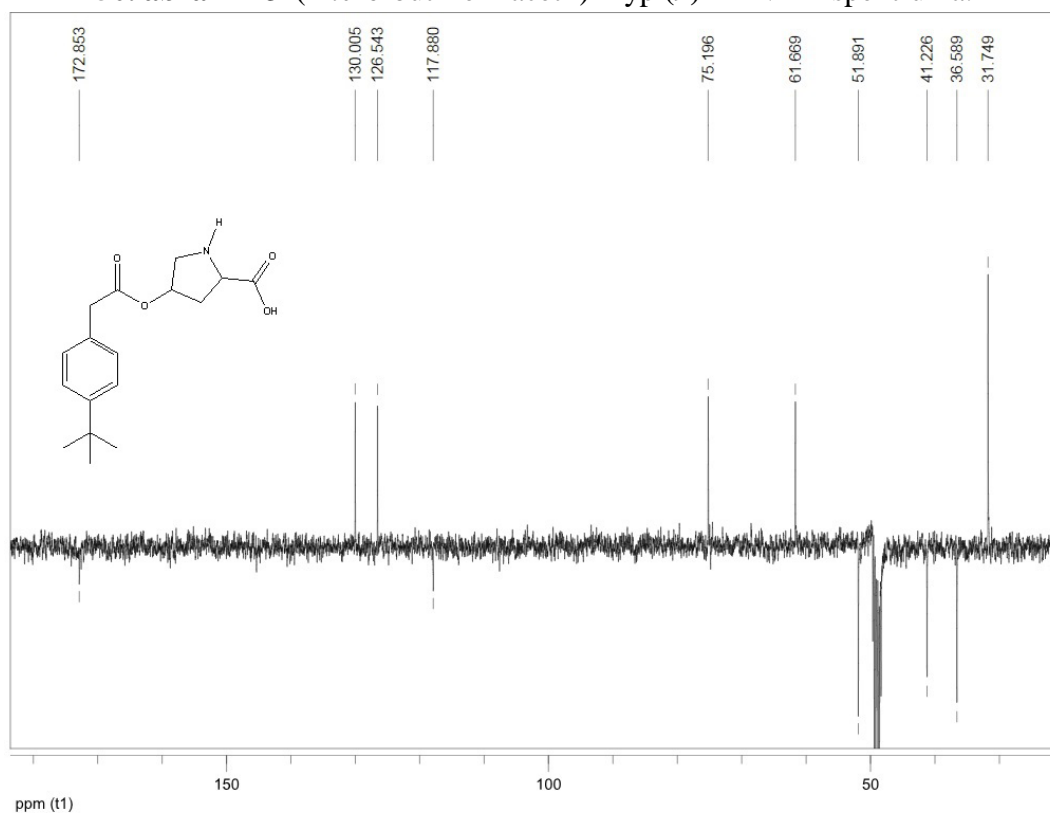
¹H NMR spektrum adatai (400 MHz, CD₃OD): δ_H 1.31 (s, 9 H), 2.21-2.34 (m, 1 H), 2.50 (dd, *J* = 14.5, 7.8 Hz, 1 H), 3.38 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.55-3.73 (m, 3 H), 4.13 (dd, *J* = 10.1, 7.9 Hz, 1 H), 5.41 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) ppm (50. ábra).

¹³C NMR spektrum adatai (101 MHz, CD₃OD): δ_C 31.75 (3), 36.59, 41.23, 51.89, 61.67, 75.20, 117.88, 126.54 (2), 130.01 (2), 172.85 ppm (A kis oldhatóság miatt egy karboxil, egy aromás és a kvaterner *terc*-butil szénatom nem látszik a spektrumon.) (51. ábra).

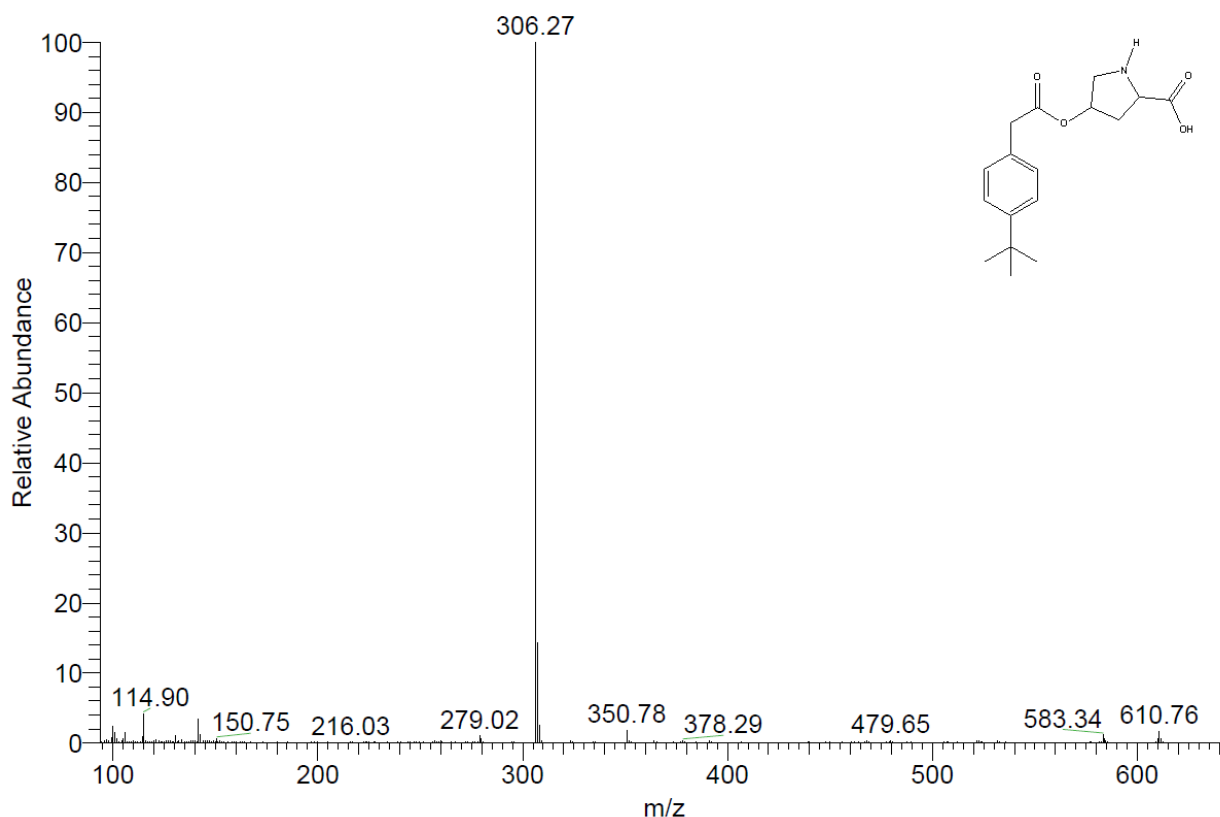
ESI-MS spektrum adatai: *m/z* (%) = 306,27 (100) [MH⁺] (52. ábra).



50. ábra Az *O*-(4-*tert*-butilfenilacetil)-Hyp (**9**) ¹H NMR spektruma.



51. ábra Az *O*-(4-*tert*-butilfenilacetil)-Hyp (**9**) ¹³C NMR spektruma.

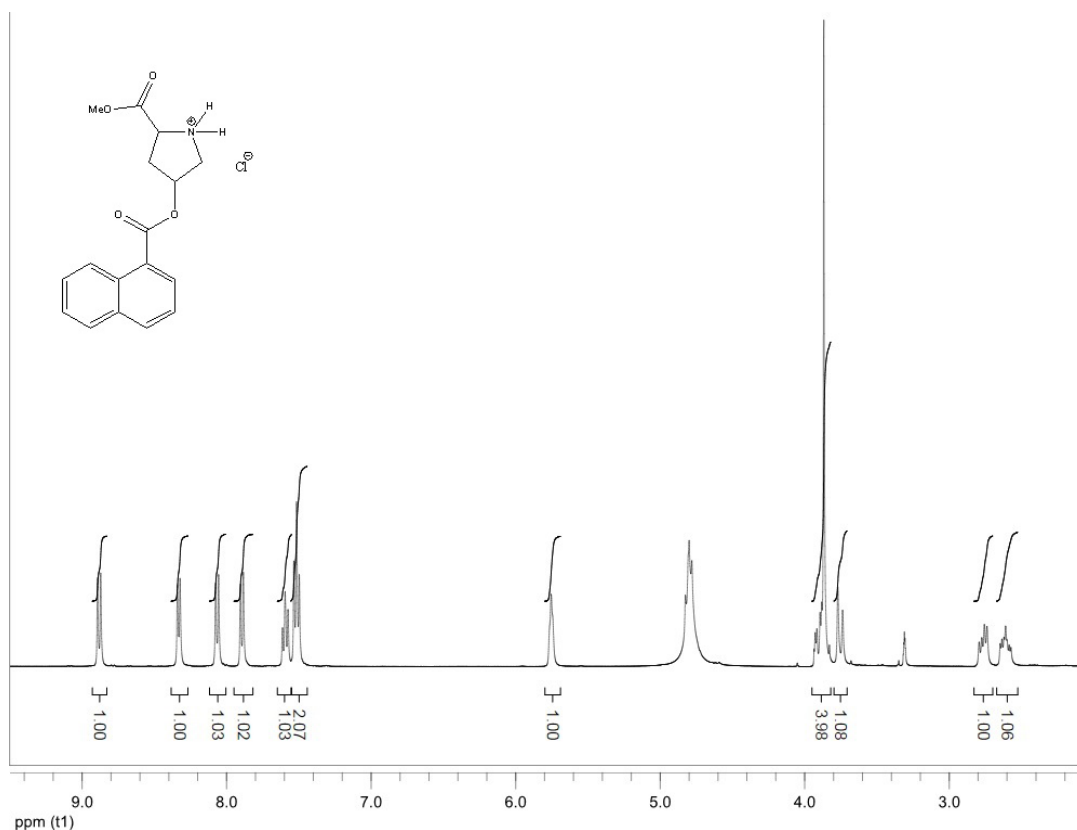


52. ábra Az *O*-(4-*tert*-butilfenilacetil)-Hyp (9) ESI-MS spektruma.

***O*-1-naftoil-Hyp-metil-észter (10):** 200 mg (0,7 mmol) általam szintetizált *O*-1-naftoil-Hyp (6)-t szuszpendáltam 4,0 mL metanolban, 0,42 mL (3,46 mmol) trimetilklórszilánt adtam hozzá, 2 órán át refluxáltam, majd az oldószert vákuumban bepároltam. A kapott *O*-1-naftoil-Hyp-metil-észter-HCl-t 40 mL 100 %-os etanolban oldottam, majd 0,12 mL (1,12 mmol) propilénoxidot adtam hozzá. 22 órán át történő kevertetés után az oldószert vákuumos bepárlással eltávolítottam. A kapott katalizátort bomlékonysága miatt azonnal használtam a reakciókhoz.

A stabilitási/oldékonysági problémák miatt csak ^1H NMR-spektrumot, és csak a HCl-sóról lehetett felvenni:

^1H NMR spektrum adatai (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 2.53-2.67 (m, 1 H), 2.77 (dd, $J = 14.4$, 7.5 Hz, 1 H), 3.75 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.80-3.95 (m, 4 H), 5.69-5.80 (t_{látszólagos}, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) ppm (53. ábra).

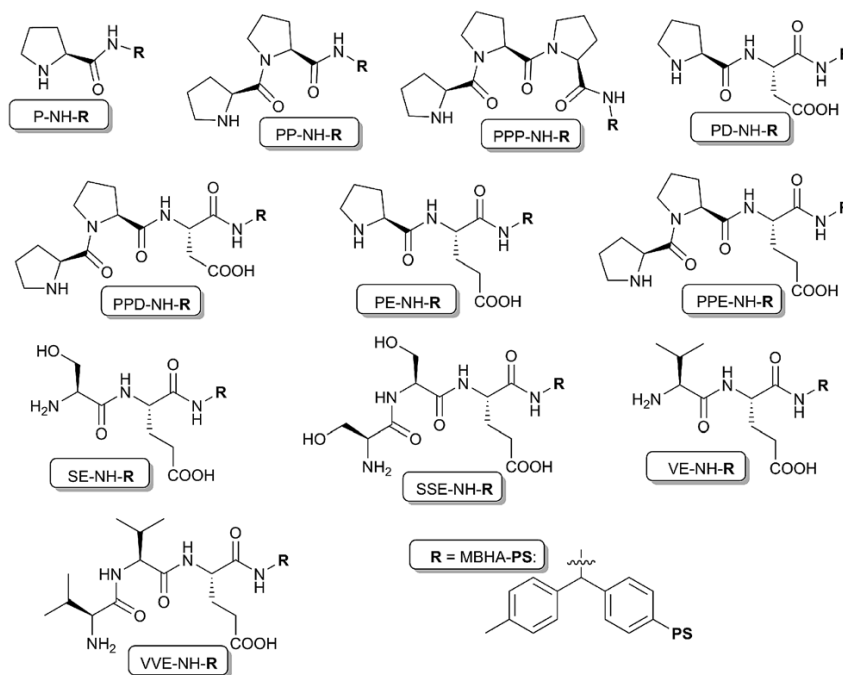


53. ábra Az *O*-1-naftoil-Hyp-metil-észter (**10**) HCl-sójának ^1H NMR spektruma.

***O*-benzil-Hyp (**11**):** 400 mg (1,55 mmol) kereskedelmi forgalomban kapható *O*-benzil-Hyp-HCl-t 2,6 mL 96 %-os etanolban oldottam melegítve, a kapott oldatot jégfürdővel szobahőmérsékletre hűtöttem, majd 0,432 mL (6,18 mmol) propilén-oxidot adtam hozzá. A keveréket 7 órán át szobahőmérsékleten, keverés nélkül hagytam kristályosodni, majd a képződött fehér szilárd anyagot szűrtem (termelés: 13 %).

3.2.2 Immobilizált oligopeptidok szintézise és vizsgálata

Az immobilizált oligopeptidok szintézise szilárd fázisú technika, Fmoc-védelem alkalmazásával manuálisan történt [88]. Az oligopeptidok rögzítésére használt gyanta 4-metilbenzidrilamin polisztirol volt (Bachem GmbH). Az aldol-reakciók vizsgálatához a következő immobilizált oligopeptid-katalizátorokat állítottuk elő (54. ábra):



54. ábra Az aldol-reakciókban használt immobilizált organokatalizátorok.

Az aldol-reakciókban alkalmazott **P-MBHA-PS**, **PP-MBHA-PS**, **PPP-MBHA-PS**, **PD-MBHA-PS**, **PPD-MBHA-PS**, **PE-MBHA-PS**, **PPE-MBHA-PS**, **VE-MBHA-PS**, **VVE-MBHA-PS**, **SE-MBHA-PS** és **SSE-MBHA-PS** királis katalizátorok esetén az aminosav vagy oligopeptid polisztirol gyantán történő immobilizációját IR-spektroszkópiával igazoltuk, a gyanta borítottságának meghatározása CHN-analízissel történt.

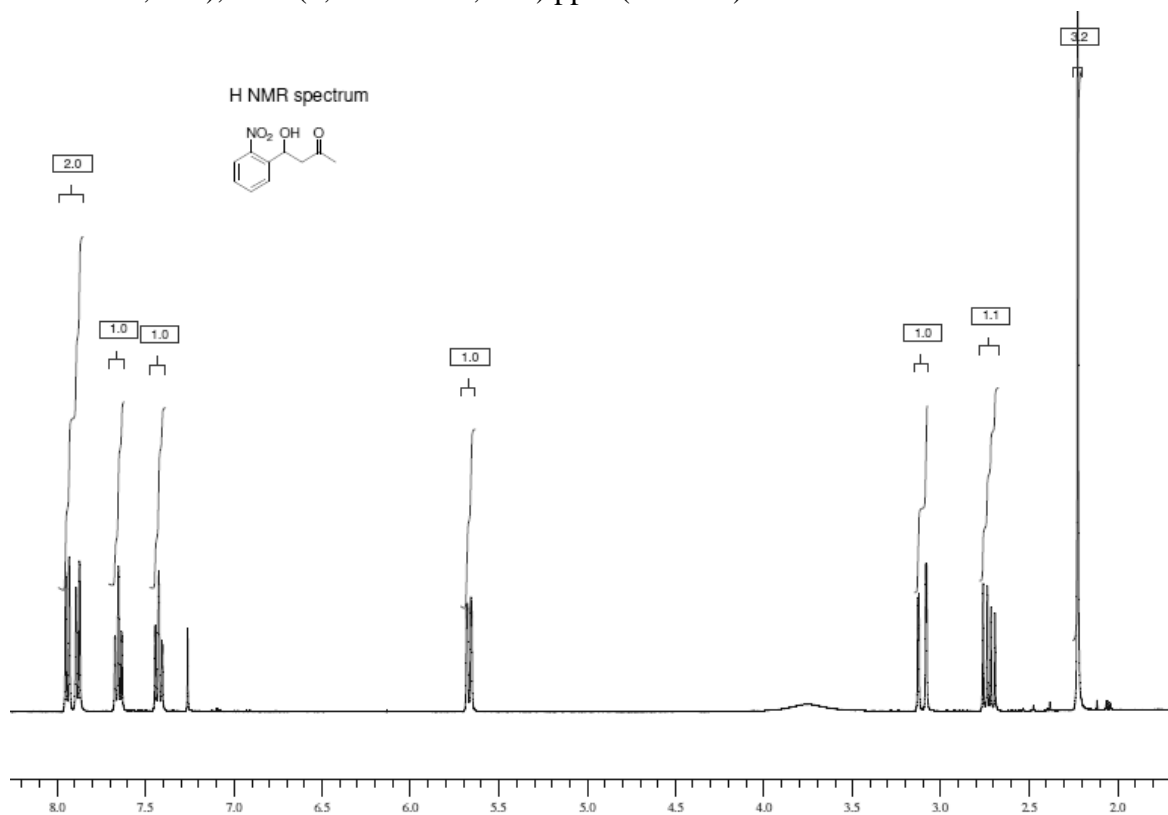
3.3. Az aceton és aldehidek közötti aszimmetrikus aldol-reakciók megvalósítása és vizsgálata

3.3.1. Hidroxiprolin-származékokkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók tipikus eljárása és vizsgálata

A hidroxiprolin-származékokkal katalizált szerves közegű reakciók kivitelezése batch-reaktorban történt mágneses kevertetés mellett (~ 200 rpm).

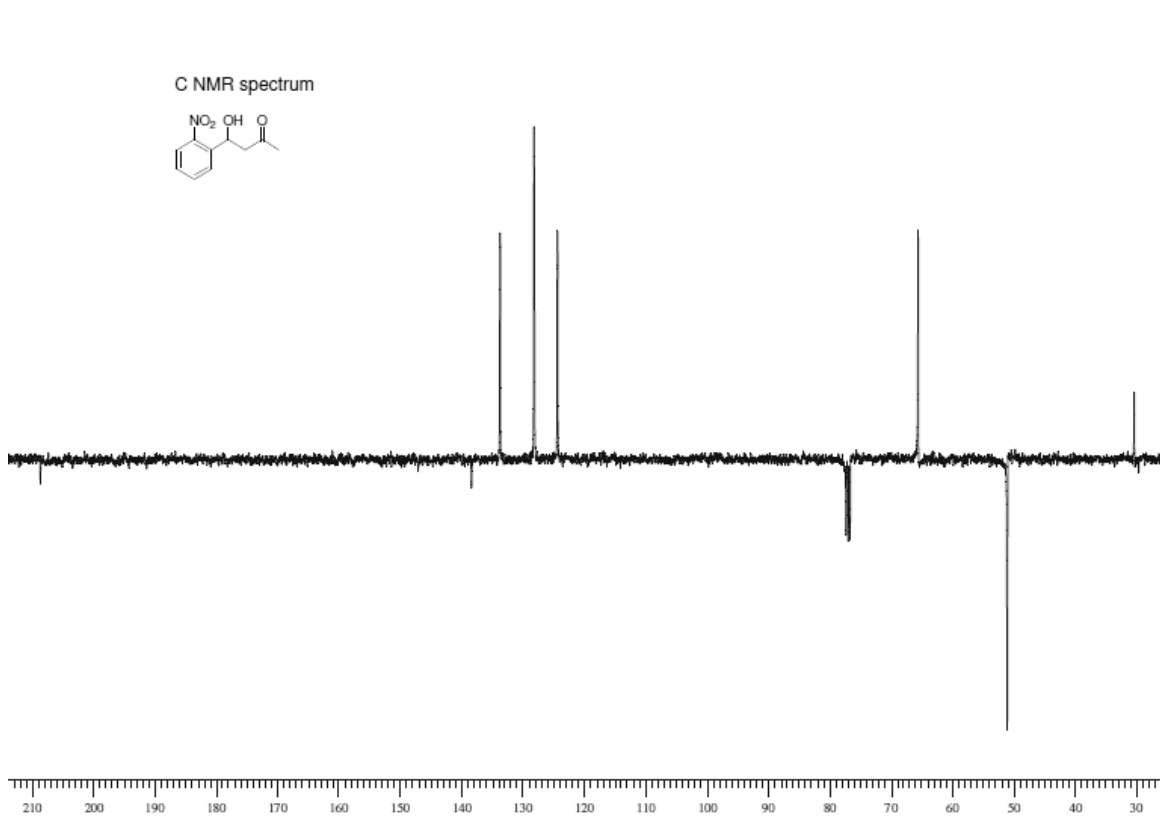
A reakciók végrehajtásának tipikus eljárása: Batch-reaktorba automata pipettával kimért 2 mL acetont adagoltam, hozzáadtam 43,7 mg (0,15 mmol) *O*-(4-*tert*-butilbenzoi)-Hyp-t, 75,6 mg (0,5 mmol) 2-nitrobenzaldehydet, majd a reaktor tartalmát mágneses keverővel 6 órán át kevertettem szobahőmérsékleten. A reakció befejeztével a reakcióelegyhez telített ammónium-klorid oldatot adtam, majd etil-acetáttal extraháltam. Az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítottam. Ebből GC-fiolába mintát vettem, majd királis kolonnát tartalmazó gázkromatográffal analizáltam. Az extraktum többi részét vákuum segítségével bepároltam, majd oszlopkromatográfiásan megtisztítottam (SiO₂, hexán/etil-acetát 7:3). A termék tisztaságáról gázkromatográfiás- és NMR-vizsgálat alapján győződtem meg. Konfigurációjának meghatározásához optikai forgatóképesség-mérést, valamint irodalmi adatokat alkalmaztam.

A 4-hidroxi-4-(2-nitrofenil)-bután-2-on ^1H NMR spektrumának adatai (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.22 (s, 3 H), 2.72 (dd, $J = 17.6, 9.6$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 17.6, 2.0$ Hz, 1 H), 5.66 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm (55. ábra).



55. ábra A 4-hidroxi-4-(2-nitrofenil)-bután-2-on ^1H NMR spektruma.

A 4-hidroxi-4-(2-nitrofenil)-bután-2-on ^{13}C NMR spektrumának adatai (101 MHz, CDCl_3): δ_{C} 30.4, 51.0, 65.6, 124.4, 128.2, 133.7, 138.4, 147.2, 208.6 ppm (56. ábra).



56. ábra A 4-hidroxi-4-(2-nitrofenil)-bután-2-on ^{13}C NMR spektruma.

3.3.2. Hidroxiprolin-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók tipikus eljárása és vizsgálata

A hidroxiprolin-származékokkal katalizált vizes közegű reakciók kivitelezése szintén batch-reaktorban történt (57. ábra).



57. ábra A vizes közegű reakcióelegyet tartalmazó batch-reaktor fényképe.

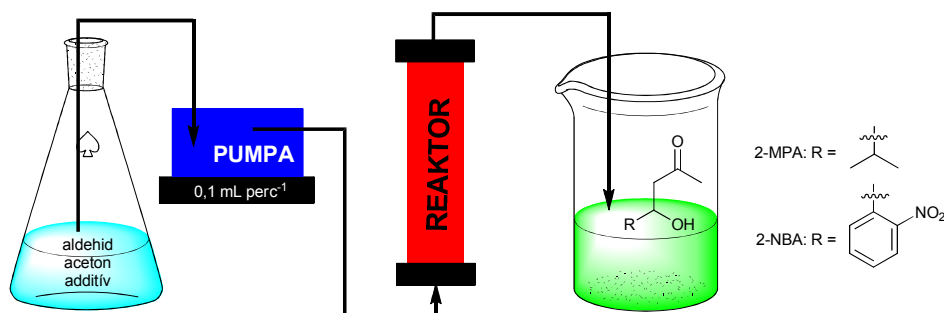
A savas közegű reakciók végrehajtásának tipikus eljárása: 1,7 mL vízben feloldottam 100 mg (1,9 mmol) ammónium-kloridot, majd 0,147 mL (2 mmol) acetont, 43,7 mg (0,15 mmol) *O*-(4-*terc*-butilbenzoi)-Hyp-t, végül 75,6 mg (0,5 mmol) 2-nitrobenzaldehydet adtam az elegyhez. A reaktort olajfürdőben 50 °C-ra melegítettem, majd a reaktor tartalmát mágneses keverővel 6 órán át kevertettem. A reakcióidő letelte után telített ammónium-kloridot adtam hozzá, majd etil-acetáttal extraháltam. Az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítottam. Ebből GC-fiolába mintát vettem, majd királis gázkromatográffal analizáltam. Az extraktum többi részét vákuum segítségével bepároltam, majd oszlopkromatográfiásan megtisztítottam (SiO_2 , hexán/etil-acetát 7:3). A termék tisztaságáról gázkromatográfiás- és NMR-vizsgálat alapján győződtem meg.

Konfigurációjának meghatározásához optikai forgatóképesség-mérést, valamint irodalmi adatokat alkalmaztam.

A bázikus közegű reakciók végrehajtásának tipikus eljárása: 2 mL vízben feloldottam 500 mg (6,1 mmol) nátrium-acetátot, majd 0,4 mL (0,95 mmol) PPG 425-öt (nemionos tenzid alkalmazása esetén), 0,147 mL (2 mmol) acetont, 43,7 mg (0,15 mmol) *O*-(4-*terc*-butilbenzoi)-Hyp-t, végül 75,6 mg (0,5 mmol) 2-nitrobenzaldehydet adtam. A reaktor tartalmát mágneses keverővel 6 órán át kevertettem szobahőmérsékleten. A reakcióidő befejeztével telített ammónium-kloridot adtam hozzá, majd etil-acetáttal extraháltam. Az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítottam. Ebből GC-fiolába mintát vettem, majd királis gázkromatográffal analizáltam. Az extraktum többi részét vákuum segítségével bepároltam, majd oszlopkromatográfiásan megtisztítottam (SiO₂, hexán/etil-acetát 7:3). A termék tisztaságáról gázkromatográfiás- és NMR-vizsgálat alapján győződtem meg. Konfigurációjának meghatározásához optikai forgatóképesség-mérést, valamint irodalmi adatokat alkalmaztam.

3.3.3. Immobilizált oligopeptidekkel katalizált folyamatos áramú heterogén aszimmetrikus aldol-reakciók megvalósítása és vizsgálata

Az immobilizált oligopeptidekkel katalizált folyamatos áramú heterogén aszimmetrikus aldol-reakciókat fixágyas reaktor alkalmazásával végeztem (58. ábra).



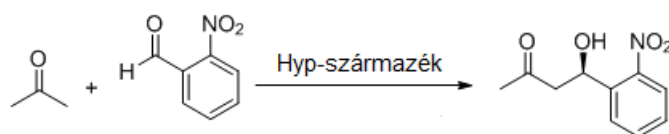
58. ábra Folyamatos áramú fixágyas reaktort tartalmazó apparátus sematikus ábrája.

50 mm hosszú és 4 mm belső átmérőjű csőreaktorba megfelelő mennyiségű katalizátor és SiO₂ keverékét töltöttem. A katalizátort 30 percen át mostam acetonnal 1 mL/perc öblítési ütemmel. Ezután adott mennyiségű aldehidet (2-nitrobenzaldehyd vagy izobutiraldehyd) és esetenként benzoessavat oldottam acetonban. Az így kapott oldatot HPLC-pumpa segítségével 0,1 mL/perc optimalizált ütemmel áramoltattam a katalizátorral megtöltött reaktoron keresztül. 60 perc után mintát vettem, aminek egyik részét tisztítás nélkül királis gázkromatográffal analizáltam, másik részét bepároltam, majd oszlopkromatográfiásan megtisztítottam szilikagélén, eluensként 7:3 hexán/etil-acetát elegyet használva 2-nitrobenzaldehyd esetében és 3:1 hexán/etil-acetát elegyet használva izobutiraldehyd esetében. A termék tisztaságát gázkromatográfiásan és NMR-spektroszkópiával ellenőriztem. Konfigurációjának meghatározása a mért optikai forgatások irodalmi adatokkal történő összehasonlítása alapján történt.

4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4.1. Hidroxiprolin-származékokkal katalizált szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd között

A hidroxiprolin-származékok katalitikus hatékonyságát szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban az acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti reakció példáján vizsgáltam (59. ábra).



59. ábra Szerves közegű aszimmetrikus aldol-reakció acetone és 2-nitrobenzaldehyd között.

A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat Hidroxiprolin-származékokkal katalizált aldol-reakció 2-nitrobenzaldehyd és acetone között acetonos közegben.

Katalizátor	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp	92	98	88 (<i>R</i>)
<i>O</i> -benzoil-Hyp	88	93	86 (<i>R</i>)
<i>O</i> -kaproil-Hyp	96	94	86 (<i>R</i>)
<i>O</i> -mirisztoil-Hyp	82	97	88 (<i>R</i>)
<i>O</i> -(4-hexilbenzoil)-Hyp	81	97	77 (<i>R</i>)
<i>O</i> -1-naftoil-Hyp	91	98	89 (<i>R</i>)
<i>O</i> -2-naftoil-Hyp	43	99	86 (<i>R</i>)
<i>O</i> -(1-naftilacetyl)-Hyp	54	98	88 (<i>R</i>)
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilfenilacetyl)-Hyp	86	93	86 (<i>R</i>)
<i>O</i> -1-naftoil-Hyp-metil-észter	84	93	60 (<i>R</i>)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol aldehid, 30 mol % katalizátor, 2 mL acetone, szobahőmérséklet, 6 óra.

Látható, hogy a szerves közegű reakciók során mindig az (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben. A szelektivitás minden esetben kiváló, a konverzió és az enantioszelektivitás ($ee\ (\%) = 100 \times ([A] - [B]) / ([A] + [B])$), ahol [A] - a feleslegben lévő enantiomer koncentrációja és [B] - a másik enantiomer koncentrációja pedig a legtöbb esetben nagy. Az *O*-2-naftoil-Hyp és az *O*-(1-naftilacetyl)-Hyp esetében tapasztalt közepes

konverzióknak az oka vélhetően a katalizátorok acetonnal való gyenge oldhatósága, míg az *O*-1-naftoil-Hyp-metil-észternél tapasztalt közepes enantioszelektivitás az (*R*) konfigurációjú termék képződéséhez szükséges hidrogénkötés kialakítására képes karboxil-csoport hiányával magyarázható [11].

4.2. Hidroxiprolin-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók acetonnal és különböző aldehidek között

Már célkitűzésünk tisztáztuk, hogy vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakció esetén a fázis-szeparációt megakadályozandó, biztosítani kell olyan körülményeket, amelyeknél különböző vízáffinitású reagensek (hidrofób aldehid és hidrofil acetonnal) és az aminosav-származék katalizátor hidrofil aktív központja közel tudnak kerülni egymáshoz. Ehhez egy megfelelő határfelület kialakulásának biztosítására volt szükség, amit az aminosav-származék katalizátor amfifil jellege támogatott. A katalizátor hatékonyságának növelése céljából ugyanakkor fontos volt csökkenteni a vízáktivítást megfelelő koncentrációjú sóoldattal alkalmazásával, ezzel stabilizálva a határfelületet megfelelő micellaképző nemionos tenzid hozzáadása esetén is.

A kísérletek során azonban kiderült, hogy a sóoldattal vizes fázisként történő alkalmazása nem csak az aldol-reakciók megvalósíthatóságának alapfeltétele, de lehetőséget nyújt arra, hogy a só minőségének megváltoztatásával szabályozni lehessen az aszimmetrikus aldol-reakciók sztereoszelektivitását.

4.2.1. Savas hidrolizáló só (NH_4Cl) oldatában megvalósított aszimmetrikus aldol-reakciók acetonnal és különböző aldehidek között

4.2.1.1. A katalizátor hatása a reakciómutatókra

A katalizátor szerkezetének hatását a reakciómutatókra a 2-nitrobenzaldehyd és acetonnal közötti aldol-reakción vizsgáltam. A kapott eredményeket a 2. táblázatban foglaltam össze.

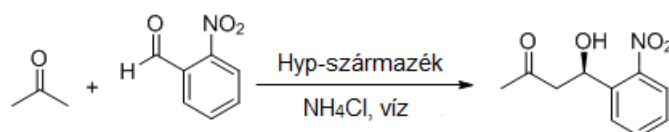
2. táblázat Hidroxiprolin-származékokkal katalizált aldol-reakció 2-nitrobenzaldehyd és acetonnal között savas (NH_4Cl -oldattal) közegben.

Katalizátor	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp	45	81	56 (<i>R</i>)
<i>O</i> -benzoil-Hyp	14	99	76 (<i>R</i>)
<i>O</i> -kaproil-Hyp	19	89	82 (<i>R</i>)
<i>O</i> -mirisztóil-Hyp	16	91	72 (<i>R</i>)
<i>O</i> -(4-hexilbenzoil)-Hyp	47	71	68 (<i>R</i>)
<i>O</i> -1-naftoil-Hyp	46	92	74 (<i>R</i>)

<i>O</i> -2-naftoil-Hyp	17	88	60 (<i>R</i>)
<i>O</i> -(1-naftilacetyl)-Hyp	50	79	73 (<i>R</i>)
<i>O</i> -(4- <i>tert</i> -butilfenilacetyl)-Hyp	55	68	62 (<i>R</i>)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol aldehid, 2 mmol aceton, 30 mol % katalizátor, 100 mg NH₄Cl, 1,7 mL víz, 50 °C, 6 óra.

A reakció során a szelektivitás csökkenését mindig a dehidratációs termék okozta. A fenti táblázatból látható, hogy minden esetben (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben a következő ábra szerint (60. ábra):



60. ábra Savas közegű aszimmetrikus aldol-reakció aceton és 2-nitrobenzaldehyd között.

A fenti táblázatból látható az is, hogy savas közegben jó vagy közepes szelektivitásokat és enantioszelektivitásokat lehetett elérni. A konverzió azonban csak abban az esetben volt elfogadható, ha a katalizátor az *O*-1-naftoil-Hyp kivételével egyaránt tartalmazott aromás és alifás csoportot. Az *O*-2-naftoil-Hyp esetében, ahogy acetonos közegben is, vélhetően a katalizátor rossz oldhatósága eredményezi a kis konverziót.

4.2.1.2. Nemionos tenzid hatása a reakciómutatókra

Optimális körülmények között (0,5 mmol aldehid, 2 mmol aceton, 30 mol % *O*-(4-*tert*-butilbenzoyl)-Hyp, 100 mg NH₄Cl, 1,7 mL víz, 50 °C, 6 óra) 2-nitrobenzaldehyd esetén tenzid nélkül 45 %-os, míg 0,47 mmol PPG 425-öt használva csak 22 %-os a konverzió. 3-nitrobenzaldehyd esetén is ez a tendencia: 53 % és 16 %. 4-nitrobenzaldehydnél viszont a tenzidnek nyilvánvalóan kedvező hatása van: a konverzió 5 % tenzid nélkül, míg PPG-vel 47 %.

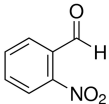
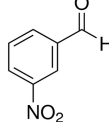
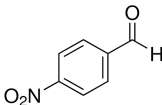
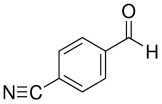
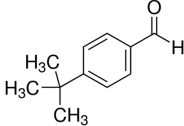
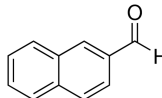
A szelektivitás minden esetben nagymértékben javul a PPG alkalmazásával. 2-nitrobenzaldehydnél tenzid nélkül 81 %, míg PPG-vel 87 %, 3-nitrobenzaldehydnél tenzid nélkül 34 %, PPG-vel 72 %, 4-nitrobenzaldehyd esetén pedig megfelelően 13 % és 75 %.

Az enantioszelektivitás változása a konverzióhoz hasonló tendenciát mutat: 2-nitrobenzaldehydnél 56 % tenzid nélkül, míg 42 % PPG-vel. 3-nitrobenzaldehydnél 56 % ill. 0 % (racém), azonban 4-nitrobenzaldehyd esetén 10 % ill. 30 %. Az utóbbi eredmény, valamint a konverzió növekedése 4-nitrobenzaldehyd esetében azzal magyarázható, hogy a 4-es helyzetben lévő hidrofílnitro-csoport gátolja a micellaképződést, melyet a tenzid hozzáadása kompenzál. Minden esetben (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben.

4.2.1.3. Az aldehid szerkezetének hatása a reakciómutatókra

Az aldehid szerkezetének hatását az aszimmetrikus aldol-reakció mutatóira hat különböző szerkezetű aldehid esetén vizsgáltam. A kapott eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

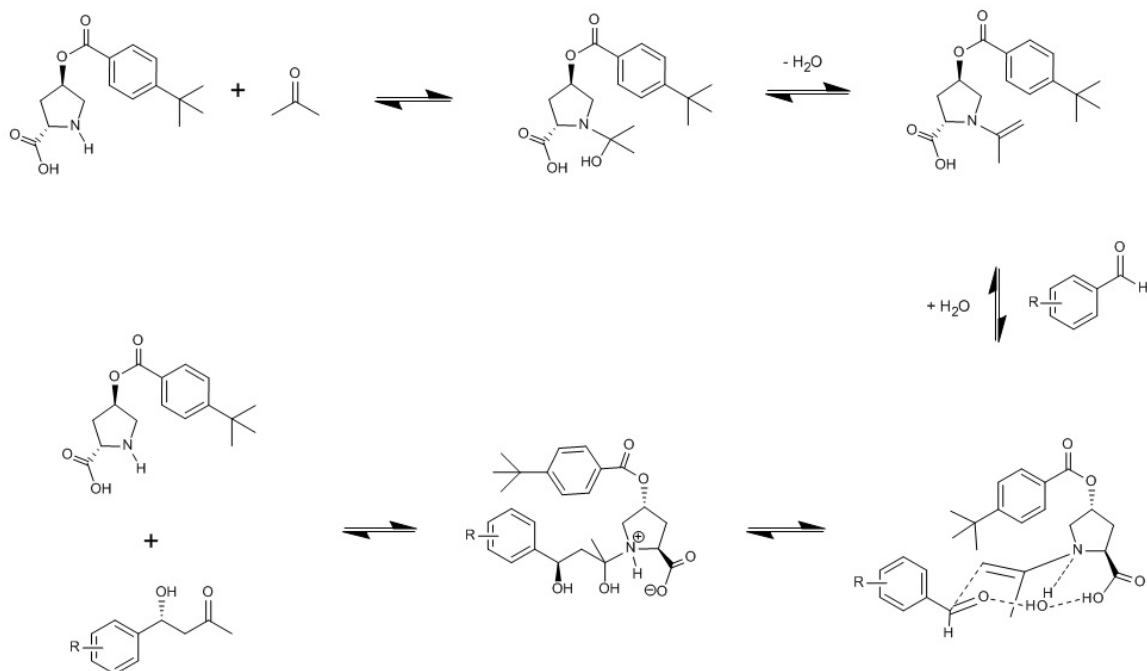
3. táblázat Az aldehid szerkezetének hatása a reakciómutatókra savas (NH₄Cl-oldat) közegben.

Aldehid	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
	45	81	56 (<i>R</i>)
	53	34	56 (<i>R</i>)
	5	13	10 (<i>R</i>)
	4	12	18 (<i>R</i>)
	8	11	48 (<i>R</i>)
	9	0	-

Reakciókörülmények: 0,5 mmol aldehid, 2 mmol aceton, 30 mol % *O*-(4-*tert*-butilbenzoil)-Hyp, 100 mg NH₄Cl, 1,7 mL víz, 50 °C, 6 óra, ^a 0,47 mmol PPG 425 additív.

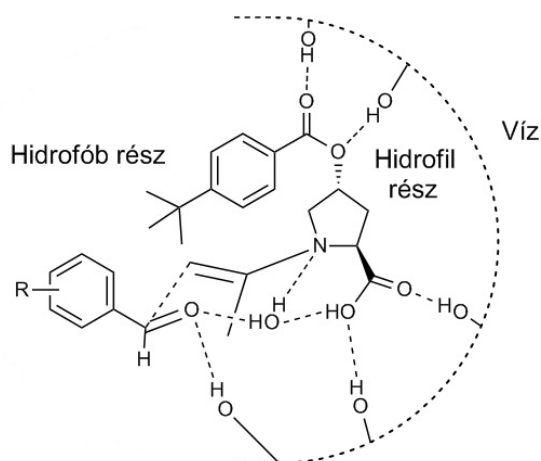
A fenti táblázatból látható, hogy elfogadható reakciómutatók csak 2- és 3-nitrobenzaldehydnél érhetők el. Ennek valószínű oka egyrészt az egyes aldehidek oldhatóságbeli különbsége, valamint a micellaképződésnek (stabilitásnak) nem kedvező funkciós csoportok jelenléte, illetve a küldő szubsztituenssel rendelkező aldehidek kis reaktivitása.

Összefoglalva: a savasan hidrolizáló ammónium-klorid vizes oldatában megvalósított aszimmetrikus aldol-reakció esetén aceton és különböző aldehidek között mindig az (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben, a következő feltételezett reakciómechanizmus szerint (61. ábra):



61. ábra Savas közegben megvalósított aszimmetrikus aldol-reakció feltételezett mechanizmusa.

A Zimmermann-Traxler modell fémmentes verziójával interpretálható átmeneti állapot itt egy vízmolekula beépülésével micellárisan stabilizálva van (62. ábra):

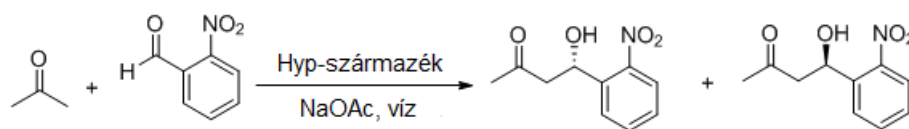


62. ábra A savas közegű aszimmetrikus aldol-reakció feltételezett átmeneti állapota.

4.2.2. Lúgosan hidrolizáló só (alkálifém-, kvaterner ammónium-karboxilát) oldatában megvalósított aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és különböző aldehidek között

4.2.2.1. A katalizátor minőségének hatása a reakciómutatókra

A katalizátor szerkezetének hatását ebben az esetben is a 2-nitrobenzaldehyd és aceton közötti modell reakción vizsgáltam (63. ábra).



63. ábra Bázikus közegű aszimmetrikus aldol-reakció aceton és 2-nitrobenzaldehyd között.

A kapott eredmények a 4. táblázatban láthatók. A reakció során a szelektivitás csökkenését mindig a dehidratációs termék okozta.

4. táblázat Hidroxiprolin-származékokkal katalizált aldol reakció 2-nitrobenzaldehyd és aceton között bázikus (NaOAc-oldat) közegben.

Katalizátor	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp	91	83	20 (<i>S</i>)
<i>O</i> -benzoil-Hyp	26	63	8 (<i>S</i>)
<i>O</i> -kaproil-Hyp	56	>99	3 (<i>R</i>)
<i>O</i> -mirisztoil-Hyp	3	>99	2 (<i>S</i>)
<i>O</i> -(4-hexilbenzoil)-Hyp	71	84	16 (<i>S</i>)
<i>O</i> -1-naftoil-Hyp	82	88	16 (<i>S</i>)
<i>O</i> -2-naftoil-Hyp	9	89	0
<i>O</i> -(1-naftilacetyl)-Hyp	37	94	2 (<i>R</i>)
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilfenilacetyl)-Hyp	79	84	16 (<i>S</i>)
<i>O</i> -1-naftoil-Hyp-metil-észter	76	91	2 (<i>R</i>)
<i>O</i> -benzil-Hyp-HCl	4	95	4 (<i>S</i>)
Hidroxiprolin	21	65	2 (<i>S</i>)
Prolin	19	75	2 (<i>S</i>)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol aceton, 30 mol % katalizátor, 500 mg NaOAc, 2 mL víz, szobahőmérséklet, 6 óra.

Látható, hogy a legjobb eredményt az *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp katalizátorral lehetett elérni. Az alifás *terc*-butil-csoport hiánya esetén (*O*-benzoil-Hyp) minden mutató nagymértékben csökkent, tehát nyilvánvaló volt, hogy az alifás végcsoportnak jelentős szerepe van a micelláris rendszer stabilizálásában. Az alifás végcsoport hatásának vizsgálatára szintetizáltam az *O*-(4-hexilbenzoil)-Hyp katalizátort. Látható, hogy az lényegesen jobb eredményeket produkál, mint az *O*-benzoil-Hyp (ez is alátámasztja az alifás végcsoport fontosságát), viszont rosszabbakat, mint az *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp, ami az elágazó alifás végcsoport előnyösségére utal. Mivel kiderült, hogy az alkil-

végcsoportnak fontos szerepe van a micella-stabilizálásban, aromás gyűrű nélküli katalizátorokat (*O*-kaproil-Hyp és *O*-mirisztoil-Hyp) is vizsgáltam. Annak ellenére, hogy melléktermék egyik esetben sem volt detektálható, a konverzió mindkét katalizátor esetében jelentősen lecsökkent. Ez főleg a hosszú láncú *O*-mirisztoil-Hyp-re volt jellemző, ahol a termék csak nyomokban volt kimutatható. Érdekesség még, hogy mindkét esetben közel racém termék keletkezett. A fenil-csoportot naftilra cserélve hasonlóan jó eredményeket lehetett elérni, mint az *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp-pel, de csak akkor, ha a naftil-csoport az 1-es helyzetben volt szubsztituálva. Az *O*-2-naftoil-Hyp viszont közel inaktív volt (kis mennyiségű racém termék képződött). Ez a szignifikáns különbség vélhetően az *O*-2-naftoil-Hyp rossz oldhatóságának tulajdonítható. Az aromás gyűrű-rögzítettség szerepének vizsgálatára szintetizáltam az *O*-(1-naftilacetyl)-Hyp és az *O*-(4-*terc*-butilfenilacetyl)-Hyp katalizátorokat. Mindkét esetben rosszabb eredményeket kaptam a megfelelő (*O*-1-naftoil-Hyp és *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp katalizátorokhoz képest, ami a szabadon rotáló csoportok kisebb micellastabilizáló hatásának tudható be. Az alifás *terc*-butil-csoportot tartalmazó *O*-(4-*terc*-butilfenilacetyl)-Hyp esetén azonban a reakciómutatók romlása lényegesen kisebb a nagy térigényű elágazó alifás csoport micella hidrofób részében kifejtett szterikus gátló hatásának köszönhetően. Az *O*-1-naftoil-Hyp karboxil-csoportjának észteresítése (*O*-1-naftoil-Hyp-metil-észter katalizátor) nem eredményezett jelentős konverzió és szelektivitás változást az aldol-reakcióban, annak enantioszelektivitása azonban nagymértékben lecsökkent (gyakorlatilag racém elegy képződött). Ezen effektus a Hyp-származék katalizátor karboxilát-csoportjának micella-stabilizáló funkcióját támasztja alá a szterikus gátló funkciójával szemben. Hidroxiprolin, valamint prolin alkalmazásával kis konverzió és közel nulla enantioszelektivitás volt tapasztalható a katalizátorok micella-stabilizáló hatásának hiánya miatt.

4.2.2.2. A katalizátor mennyiségének hatása a reakciómutatókra

A katalizátor mennyiségének optimalizálására *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp-et használtam. A kapott eredmények az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat A katalizátor mennyiségének hatása a reakciómutatókra.

Katalizátor-mennyiség	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
15 mol % ^a	54	73	16 (<i>S</i>)
30 mol % ^a	92	96	22 (<i>S</i>)
30 mol %	91	83	20 (<i>S</i>)
60 mol %	85	80	20 (<i>S</i>)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol acetone, *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp katalizátor, 500 mg NaOAc, 2 mL víz, szobahőmérséklet, 6 óra,

^a 0,48 mmol PEG 1000 additív.

Látható, hogy a katalizátor tartalmának 15 mol %-ról 30 mol %-ra történő növelése szignifikáns konverzió-, szelektivitás-, valamint enantioszelektivitás-növekedést eredményez, ami az amfifil katalizátor fontos micella-stabilizáló szerepével magyarázható. A katalizátor tartalmának további növelése (30 mol %-ról 60 mol %-ra) a

konverzió és a szelektivitás kismértékű csökkenéséhez vezet. Így megállapítható, hogy az optimális katalizátor-mennyiség ~30 mol %.

4.2.2.3. Nemionos tenzid hatása a reakciómutatókra

A micella-stabilizálás fontosságának céljából vizsgáltam nemionos tenzid (PPG 425) hatását a reakciómutatókra. A kapott eredményeket az 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat Hidroxiprolin-származékokkal katalizált aldol reakció 2-nitrobenzaldehyd és acetone között bázikus (NaOAc-oldat) közegben, PPG 425 jelenlétében.

Katalizátor	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp	94	95	20 (S)
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp ^a	90	94	20 (S)
<i>O</i> -benzoil-Hyp	75	98	16 (S)
<i>O</i> -kaproil-Hyp	91	96	16 (S)
<i>O</i> -mirisztoil-Hyp	67	96	10 (S)
<i>O</i> -(4-hexilbenzoil)-Hyp	82	96	16 (S)
<i>O</i> -1-naftoil-Hyp	92	97	18 (S)
<i>O</i> -2-naftoil-Hyp	54	96	20 (S)
<i>O</i> -(1-naftilacetyl)-Hyp	88	98	20 (S)
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilfenilacetyl)-Hyp	86	96	20 (S)
<i>O</i> -1-naftoil-Hyp-metil-észter	69	97	14 (S)
<i>O</i> -benzil-Hyp-HCl	15	>99	6 (S)
<i>O</i> -benzil-Hyp	66	96	14 (S)
Hidroxiprolin	22	98	4 (S)
Prolin	22	98	2 (S)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol acetone, 30 mol % katalizátor, 500 mg NaOAc, 2 mL víz, 0,95 mmol PPG 425/^a 0,475 mmol PPG 425, szobahőmérséklet, 6 óra.

A tenzid reakcióelegyhez történő hozzáadásakor általában javulnak a reakciómutatók (ld. 4. táblázat). Ez különösen azoknál a reakcióknál megfigyelhető, amelyeknél tenzid nélkül rossz eredményeket kaptunk. Általánosan igaz, hogy PPG 425 hozzáadásával szinte teljesen visszaszorul a dehidratált melléktermék képződése (a szelektivitás az esetek többségében >95 %). Az *O*-benzoil-Hyp, az *O*-kaproil-Hyp és az *O*-mirisztoil-Hyp esetén a tenzid jó micellaképző tulajdonságával magyarázható a konverzió és az enantioszelektivitás esetén mért nagymértékű javulás. Az *O*-(1-naftilacetyl)-Hyp esetén tapasztalható enantioszelektivitás-javulás valószínűleg szintén

emiatt következik be. Az *O*-2-naftoil-Hyp esetén ugyanakkor a reakciómutatók javulása feltételezhetően a tenzid katalizátorral szemben kifejtett jó szolubilizáló hatásának is köszönhető. Az *O*-benzoil-Hyp és az *O*-benzil-Hyp katalizátorokat összehasonlítva az a tapasztalat, hogy nemionos tenziddel az oxo-csoportot nem tartalmazó *O*-benzil-Hyp közel ugyanolyan jó eredményeket produkál, mint az *O*-benzoil-Hyp. Egy hidroklorid-só formájú katalizátort (*O*-benzil-Hyp-HCl) vizsgálva PPG 425 hozzáadásával és anélkül, kis mértékben, de szintén megfigyelhető a tenzid pozitív hatása.

Polialkilén-glikol(PAG)-ként PEG 1000-et használva lényegesen rosszabb eredményeket lehetett elérni, mint PPG 425 alkalmazásával azokban az esetekben, amikor a katalizátor rossz micellaképző tulajdonságú volt (7. táblázat).

7. táblázat Hidroxiprolin-származékokkal katalizált aldol reakció 2-nitrobenzaldehyd és aceton között bázikus (NaOAc-oldat) közegben, PEG 400, valamint PEG 1000 jelenlétében.

Katalizátor	PAG (mmol)	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp	PEG 400 (1,13)	90	90	20 (S)
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp	PEG 1000 (0,48)	92	96	22 (S)
<i>O</i> -(4- <i>terc</i> -butilbenzoil)-Hyp	PEG 1000 (0,73)	81	91	20 (S)
<i>O</i> -benzoil-Hyp	PEG 1000 (0,48)	50	75	14 (S)
<i>O</i> -kaproil-Hyp ^a	PEG 1000 (0,48)	44	77	14 (S)
<i>O</i> -mirisztoil-Hyp ^a	PEG 1000 (0,48)	3	70	14 (S)
Hidroxiprolin	PEG 1000 (0,48)	37	72	5 (S)
Prolin	PEG 1000 (0,48)	28	66	4 (S)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol aceton, 30 mol % katalizátor, 500 mg NaOAc, 2 mL víz, szobahőmérséklet, 6 óra^a 24 óra.

A hosszú alkiláncokat tartalmazó *O*-kaproil-Hyp, valamint *O*-mirisztoil-Hyp katalizátorok alkalmazása esetén PEG 1000 használata esetén még 24 órás reakcióidő után sem lehetett elérni olyan magas konverziót, mint ezen katalizátorokat PPG 425 additívval kombinálva. Ennek valószínű oka a micellaképződés (zavarosodás) hiánya a PEG 1000-nél. Kivételt képez a hidroxiprolin, amivel 15 %-os konverzió-javulás volt elérhető PEG 1000 jelenlétében. A PEG nélküli eredményekkel összehasonlítva legtöbbször javulást észleltem, kivéve a konverziót *O*-kaproil-Hyp esetén, valamint a szelektivitást prolin esetén. Ebben a két esetben kismértékű romlást tapasztaltam. A PEG 1000 mennyiségének növelésével, valamint PEG 400 alkalmazásával az összes reakciómutató romlott (*O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp katalizátor).

4.2.2.4. A karboxilát sóadditív típusának hatása a reakciómutatókra

Mivel bebizonyosodott, hogy a sónak elengedhetetlenül fontos szerepe van a micelláris rendszer kialakulásban és így a vizes fázisú aldol-reakció effektív lefolyásában, fontosnak tartottam megvizsgálni a különböző szénatomszámú karboxilát sók reakciómutatókra való hatását. Ezen hatást az *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp-pel katalizált 2-nitrobenzaldehyd és acetón közötti aldol reakción vizsgáltam. A kapott eredményeket a 8. táblázatban foglaltam össze.

8. táblázat A karboxilát-anion típusának hatása a reakciómutatókra.

Só (mg)	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
HCOONa (500)	67	87	10 (S)
NaOAc (500)	91	83	20 (S)
Na(C ₂ H ₅ COO) (500)	89	82	22 (S)
Na(C ₃ H ₇ COO) (222, sat.)	80	87	24 (S)
NaOAc ^a (500)	94	95	20 (S)
Na(C ₂ H ₅ COO) ^a (500)	93	96	18 (S)
Na(C ₃ H ₇ COO) ^a (222, sat.)	87	96	26 (S)
NaOAc (500) pH=9-10	85	79	18 (S)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol acetón, 30 mol % *O*-(4-*terc*-butilbenzoil)-Hyp katalizátor, 2 mL víz, szobahőmérséklet, 6 óra, ^a 0,95 mmol PPG 425 additív.

Látható, hogy a konverzió a nátrium-acetátnál mutat maximumot, míg az enantioszelektivitás a szénatomszám növekedésével nő. A PPG 425 hozzáadása minden esetben javítja a konverziót és a szelektivitást, nátrium-butirátnál az enantioszelektivitást is. A nátrium-acetát oldat pH-jának erős bázissal (nátrium hidroxiddal) történő növelése az összes reakciómutató romlásához vezetett. A pH-növelés negatív hatását a reakciómutatókra valószínűleg a stabilis micella kialakulásában fontos szerepet játszó hidrogénkötések magas pH-n történő részleges bomlása, ill. átrendeződése okozza.

4.2.2.5. A sóadditív kationjának hatása a reakciómutatókra

Mivel a vizsgálatok során karboxilát sóként kizárólag nátrium-sókat használtunk, célszerű volt megvizsgálni egy aldol-reakció példáján más kationt tartalmazó sók hatását is a reakciómutatókra. A só kationjának hatását a reakciómutatókra a 9. táblázat demonstrálja.

9. táblázat A kation természetének hatása a reakciómutatókra.

Só (mg)	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
LiOAc (500)	78	84	7 (S)
NaOAc (500)	91	83	20 (S)
KOAc (500)	78	83	18 (S)
CsOAc (500)	81	82	18 (S)
CsOAc (1000)	82	83	18 (S)

nBu ₄ NOAc (500)	11	86	22 (S)
LiOAc ^a (500)	77	93	10 (S)
NaOAc ^a (500)	94	95	20 (S)
KOAc ^a (500)	84	95	20 (S)
CsOAc ^a (500)	77	95	21 (S)
nBu ₄ NOAc ^a (500)	61	84	26 (S)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol acetone, 30 mol % *O*-(4-*tert*-butylbenzoyl)-Hyp katalizátor, 2 mL víz, szobahőmérséklet, 6 óra, ^a 0,95 mmol PPG 425 additív.

Látható, hogy a legjobb konverziók és szelektivitások nátrium-acetáttal érhetők el, tenzid nélkül és tenziddel egyaránt. Az alkálifém-sókat vizsgálva kiderült, hogy az enantioszelektivitás is nátrium-acetáttal a legnagyobb. Ebből a szempontból jobb eredményt mutat a tetrabutyl-ammonium-acetát nemionos tenziddel kombinálva (26 % ee), ami vélhetően a nagy szerves kation micellára történő stabilizáló, vagy kedvező szterikus hatásának [45] tudható be. A konverzió azonban csak a micella-stabilizáló nemionos tenzid alkalmazásával elfogadható, ami a micellaképződés fontosságát támasztja alá a nagyméretű szerves kation esetében is. Ezzel szemben a lítium-ionnak vélhetően destabilizáló hatása van a megfelelő átmeneti állapot szempontjából fontos szerepet játszó micella szerkezetére.

4.2.2.6. A sóadditív mennyiségének hatása a reakciómutatókra

A só mennyiségének optimalizálására különböző koncentrációjú nátrium-acetát oldatokat használtam reakcióközegként. A kapott eredmények a 10. táblázatban vannak összefoglalva.

10. táblázat A só mennyiségének hatása a reakciómutatókra.

NaOAc-mennyiség (mg)	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
24,6 ^a	6	75	7 (S)
200 ^a	64	83	16 (S)
500 ^a	92	96	22 (S)
500	91	83	20 (S)
1000	81	80	20 (S)

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol acetone, 30 mol % *O*-(4-*tert*-butylbenzoyl)-Hyp katalizátor, NaOAc, 2 mL víz, szobahőmérséklet, 6 óra, ^a 0,48 mmol PEG 1000 additív.

Látható, hogy a nátrium-acetát mennyiségének növelésével nő a konverzió, mivel megfelelő töménységű sóoldat szükséges a stabilis micelláris rendszer kialakulásához, 20 m/m % feletti sótartalomnál azonban konverzió- és szelektivitás-csökkenés volt tapasztalható a túlságosan alacsony vízáktivitás miatt. Az enantioszelektivitás kezdetben szintén nő, majd ~20 m/m % sótartalomtól annak növelésével gyakorlatilag változatlan marad, ezért a reakciómutatók szempontjából ez a sótartalom mondható optimálisnak.

4.2.2.7. A reakcióidő hatása a reakciómutatókra

A reakció optimalizálása céljából természetesen fontos volt megvizsgálni a reakcióidő hatását is a reakciómutatókra. Az ezzel kapcsolatos vizsgálatok eredményei a 11. táblázatban vannak összefoglalva.

11. táblázat A reakcióidő hatása a reakciómutatókra.

Reakcióidő (óra)	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
2	72	94	20 (<i>S</i>)
4	84	93	20 (<i>S</i>)
6	94	95	20 (<i>S</i>)

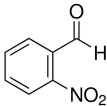
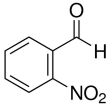
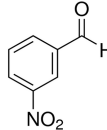
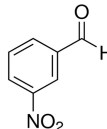
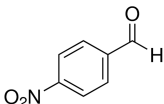
Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 2 mmol acetone, 30 mol % *O*-(4-*tert*-butilbenzoi)-Hyp katalizátor, 500 mg NaOAc, 2 mL víz, 0,95 mmol PPG 425, szobahőmérséklet.

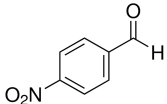
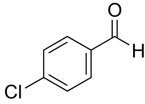
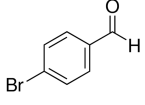
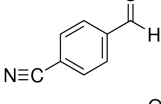
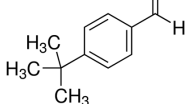
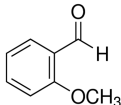
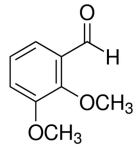
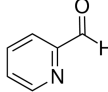
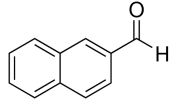
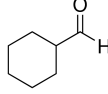
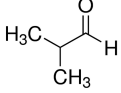
Látszik, hogy a reakcióidő növelésével a konverzió ~6 óráig folyamatosan nő, amikor már gyakorlatilag teljes az átalakulás (a reakcióidő további növelése már nem eredményezett konverzió növekedést), a szelektivitás és az enantioszelektivitás viszont már ~2 óra reakcióidő után gyakorlatilag állandóak.

4.2.2.8. Az aldehid szerkezetének hatása a reakciómutatókra

Az aldehid-szerkezet hatásának vizsgálatához különböző aromás és alifás aldehideket használtam. A kapott eredmények a 12. táblázatban vannak összefoglalva.

12. táblázat Az aldehid szerkezetének hatása a reakciómutatókra bázikus (NaOAc-oldat) közegben.

Aldehyd	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
	91	83	20 (<i>S</i>)
^a 	94	95	20 (<i>S</i>)
	89	64	26 (<i>S</i>)
^a 	71	77	20 (<i>S</i>)
	85	64	20 (<i>S</i>)

	83	87	6 (<i>S</i>)
	80	24	32 (<i>S</i>)
	81	31	32 (<i>S</i>)
	86	73	19 (<i>S</i>)
	14	18	8 (<i>S</i>)
	68	15	22 (<i>S</i>)
	68	18	28 (<i>S</i>)
	92	68	18 (<i>S</i>)
	17	8	28 (<i>S</i>)
	38	7	12 (<i>R</i>)
	22	99	6 (<i>R</i>)

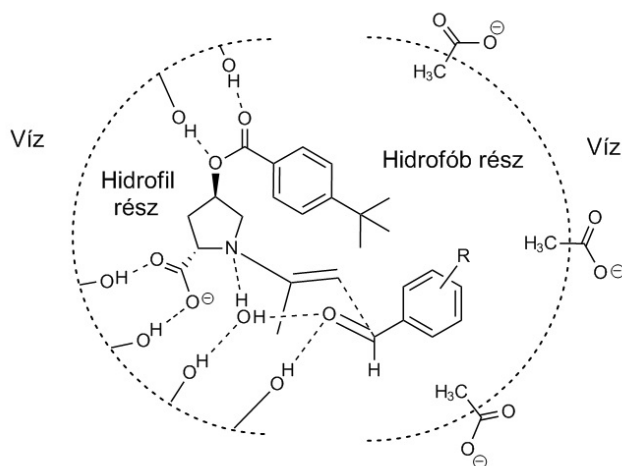
Reakciókörülmények: 0,5 mmol aldehid, 2 mmol aceton, 30 mol % *O*-(4-*tert*-butilbenzoi)-Hyp, 500 mg NaOAc, 2 mL víz, szobahőmérséklet, ^a 0,95 mmol PPG 425 additív, 6 óra/^b 24 óra.

Látható, hogy a szerves közegű, ill. savas kémhatású vizes közegű aceton és különböző aldehidek közötti aldol-reakciókhoz képest, a bázikus kémhatású vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók eredményeként az (*S*) enantiomer képződik feleslegben (enantioszelektivitás-inverzió tapasztalható), ha a reakcióban résztvevő aldehid aromás természetű. Alifás aldehidek esetén ugyan nem tapasztalható enantioszelektivitás-inverzió bázikus közegben (az (*R*) enantiomer képződik feleslegben), az ee értéke lényegesen kisebb a szerves közegű reakciókban kapott enantioszelektivitás-értékekhez képest, ami összhangban a korábbi irodalmi adatokkal [48] a bázikus kémhatású vizes közegben kialakuló átmeneti állapotoknak megfelelő ellentétes konfigurációjú enantiomer

képződésének tendenciájára utal. Az alifás csoport kevésbé micellastabilizáló képessége miatt az enantioszelektivitás-inverzió nem következik be, valószínűleg ugyanezen okból tapasztalhatók kis konverziók még 24 óra után is. Aromás aldehidek esetén viszont a konverzió két kivétellel jónak mondható. A 4-*terc*-butilbenzaldehyd és a 2-naftaldehid esetében regisztrált kis konverzió a *terc*-butil-fenil-, valamint a naftil-csoport szterikus gátló hatásával magyarázható. A szelektivitás az összes elektronszívó csoportot tartalmazó aldehidnél jónak mondható, az elektronszívó csoport dehidratáció-gátló hatásának köszönhetően. A nirobenzaldehydek közül a legjobb enantioszelektivitást 3-nirobenzaldehyddel lehetett elérni elfogadható konverzió és szelektivitás mellett. Halogénezett származékokkal ugyan nagyobb enantioszelektivitásokat regisztráltunk, a halogén kevésbé elektronszívó hatása miatt azonban jelentős mértékű a dehidratációs termékképződés is. Szignifikáns szelektivitás javulást ebben az esetben nemionos tenzid hozzáadásával sem lehetett elérni.

Összefoglalva a lugosan hidrolizáló só (alkálifém-, kvaterner ammónium-karboxilát) vizes oldatában acetone és különböző aldehidek között megvalósított aszimmetrikus aldolreakciók eredményeit, megállapítható, hogy itt, szemben a szerves közegben, valamint a savasan hidrolizáló ammónium-klorid vizes oldatában lezajló aszimmetrikus aldolreakciókkal, az esetek többségében az (*S*) konfigurációjú termék képződik feleslegben, tehát enantioszelektivitás-inverzió következik be.

A jelenséget az átmeneti állapotok különböző szerkezetével lehet megmagyarázni. Szerves és savas kémhatású vizes közegben ugyanis a karboxilcsoport protonja hidrogénkötéssel térben úgy irányítja az aldehidet, hogy annak az énaminnal történő *Re*-faciális támadása lesz preferált ([11] és 62. ábra), ami az (*R*) konfigurációjú termék képződéséhez fog vezetni. Ezzel szemben bázikus kémhatású vizes közegben a karboxilcsoport protonjának hiánya miatt a sztereokontroll e mechanizmusa már nem működik. A tapasztalt enantioszelektivitás-inverziót viszont a következő átmeneti állapotszerkezettel tudjuk interpretálni (64. ábra):

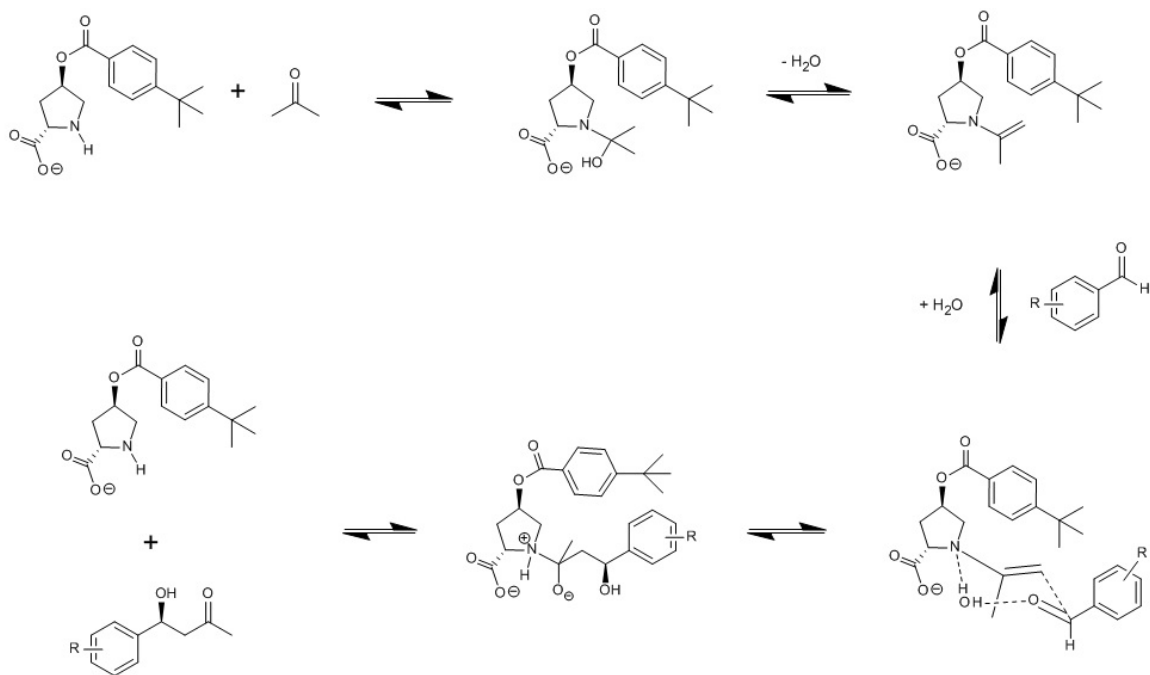


64. ábra A bázikus közegű aszimmetrikus aldolreakciók feltételezett átmeneti állapota.

Az átmeneti állapot itt is, ugyanúgy, mint savas közegben, egy vízmolekula beépülésével micellárisan stabilizálva van, amit a só karboxilátja is támogat. Ebben az

esetben azonban kedvezőbb lesz az aldehid énaminnal történő *Si*-faciális támadása, ami az (*S*) konfigurációjú termék képződését fogja eredményezni. Az aminosav karboxilát-csoportjának most elsősorban micellastabilizáló funkciója van.

Ennek megfelelően a bázikus kémhatású vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakció mechanizmusát a következőképpen lehet felvázolni (65. ábra):

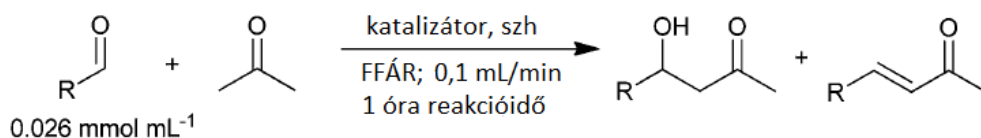


65. ábra A bázikus közegű aszimmetrikus aldol-reakciók feltételezett mechanizmusa.

A kapott eredmények tehát arra engednek következtetni, hogy a hidroxiprolin-származékokkal katalizált aceton és különböző aldehidek közötti vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók sztereoselektivitását szabályozni lehet a közeg kémhatásának változtatásával alapvetően a katalizátor szerkezetének megváltoztatása nélkül.

4.3. Immobilizált oligopeptidekkel katalizált folyamatos áramú heterogén aszimmetrikus aldol-reakciók aceton és aldehidek között

A folyamatos áramú üzemmódban megvalósított heterogén aszimmetrikus aldol-reakciók során minden esetben az aceton és 2-nitrobenzaldehyd közötti reakciót, egyes esetekben az aceton és izobutiraldehyd közötti reakciót vizsgáltuk, többek között a reakciók nagy katalizátor/reaktáns arány mellett történő lefolyásának kutatása céljából (66. ábra).



66. ábra Immobilizált oligopeptidekkel katalizált folyamatos áramú heterogén aszimmetrikus aldol-reakció

4.3.1. Polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd között

Elsőként a polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti aldol-reakciót vizsgáltunk. Ezt azért volt célszerű megtenni, mert az eddig alkalmazott katalizátorokban a királis alapelem funkcióját a prolin töltötte be. Ugyanakkor folyamatos áramú üzemmódban ezeket a katalizátorokat eddig még nem vizsgálta senki. A kapott eredményeket a 13. táblázatban foglaltam össze.

13. táblázat Polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd között.

Katalizátor			Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
	mg	mmol			
P -NH-MBHA-PS	250	0,22	20	89	22 (<i>R</i>)
PP -NH-MBHA-PS	250	0,19	24	63	13 (<i>R</i>)
PPP -NH-MBHA-PS	240	0,14	37	83	7 (<i>R</i>)

Reakciókörülmények: 0,026 mmol/mL 2-nitrobenzaldehyd; 5 mL acetone; katalizátor/SiO₂ 1:1; 0,1 mL/perc átfolyási sebesség, szobahőmérséklet, 1 óra reakcióidő).

Látható, hogy a kísérletek lefolytatásának körülményei között a csak prolint tartalmazó katalizátorok aktivitása elfogadható, az enantioszelektivitások azonban alacsonyak. Látható az is, hogy mindhárom katalizátor esetében (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben.

4.3.2. Polisztirol gyantán rögzített PD, valamint PE dipeptidekkel, PPD, valamint PPE tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd, valamint izobutiraldehyd között

Következő lépésként prolint, aszparaginsavat vagy glutaminsavat tartalmazó di- és tripeptid katalizátorokat vizsgáltunk. A **PD**-NH-MBHA-PS, **PPD**-NH-MBHA-PS, **PE**-NH-MBHA-PS és **PPE**-NH-MBHA-PS katalizátorokkal elvégzett kísérleteket teljesen azonos körülmények között hajtottuk végre. A gyanta különböző mértékű duzzadása okozta nem reprodukálható eredményeket elkerülendő az aldol-reakciókban immobilizált oligopeptid-katalizátor és szilika keveréket használtunk. A kapott eredményeket a 14. táblázat tartalmazza.

14. táblázat Polisztirol gyantán rögzített PD, valamint PE dipeptidekkel, PPD, valamint PPE tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd, valamint izobutiraldehyd között.

Katalizátor			Aldehyd	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
	mg	mmol				
PD -NH-MBHA-PS	250	0,1	2-NBA	87	96	24 (<i>R</i>)
PPD -NH-MBHA-PS	250	0,07	2-NBA	78	96	42 (<i>S</i>)
PE -NH-MBHA-PS	250	0,095	2-NBA	76	95	28 (<i>R</i>)
PPE -NH-MBHA-PS	250	0,085	2-NBA	70	95	28 (<i>S</i>)
PD -NH-MBHA-PS	250	0,1	2-MPA	18	98	80 (<i>R</i>)
PPD -NH-MBHA-PS	250	0,07	2-MPA	13	98	67 (<i>S</i>)
PE -NH-MBHA-PS	250	0,095	2-MPA	7	>99	82 (<i>R</i>)
PPE -NH-MBHA-PS	250	0,085	2-MPA	3	>99	35 (<i>S</i>)

Reakciókörülmények: 0,026 mmol/mL 2-nitrobenzaldehyd, valamint izobutiraldehyd; 5 mL acetone; katalizátor/SiO₂ 1:1; 0,1 mL/perc átfolyási sebesség, szobahőmérséklet, 1 óra reakcióidő.

2-NBA = 2-nitrobenzaldehyd; 2-MPA = izobutiraldehyd.

Látható, hogy kiváló szelektivitás és közepes enantioszelektivitás mellett a katalizátorok aktivitása elfogadható optimalizálás nélkül is. A legfontosabb eredmény azonban az, hogy savas aminosavat is tartalmazó dipeptid-katalizátorokkal minden esetben (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben, míg tripeptidekkel minden esetben (*S*) konfigurációjú termék képződik feleslegben (enantioszelektivitás-inverzió tapasztalható). Tehát, a korábban [88] batch-reaktorban tapasztalt jelenség először volt regisztrálható folyamatos áramú rendszerben is, amikor a katalizátor/reaktáns (aldehyd) arány a reaktorban lényegesen nagyobb. Ezenkívül látható, hogy az egyes reakciók optimalizálása nélkül is a tapasztalt enantioszelektivitás-inverzió szignifikáns. Az aromás, ill. alifás aldehyddel kapott eredmények összevetéséből szembetűnő, hogy 2-nitrobenzaldehyd esetén a nagy katalizátor-aktivitás mellett az enantioszelektivitások csak közepesek, míg izobutiraldehydnél kis katalizátor-aktivitás mellett relatíve nagy enantioszelektivitások érhetők el.

4.3.3. Polisztirol gyantán rögzített SE, valamint VE dipeptidekkel, SSE, valamint VVE tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd között

A továbbiakban savas aminosavat tartalmazó, de prolint nem tartalmazó di- és tripeptideket vizsgáltunk. A prolin helyett itt szerint, ill. valint használtunk. A kapott eredmények a 15. táblázatban vannak összefoglalva.

15. táblázat Polisztirol gyantán rögzített SE, valamint VE dipeptidekkel, SSE, valamint VVE tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd között.

Katalizátor			Konverzió [%]	Szelektivitás [%]	Ee [%]
	mg	mmol			
SE -NH-MBHA-PS	300	0,125	10	97	52 (<i>R</i>)

SSE-NH-MBHA-PS	300	0,12	2	94	60 (<i>R</i>)
VE-NH-MBHA-PS	300	0,125	14	96	54 (<i>R</i>)
VVE-NH-MBHA-PS	300	0,11	2	94	66 (<i>R</i>)

Reakciókörülmények: 0,026 mmol/mL 2-nitrobenzaldehyd; 5 mL acetone; katalizátor/SiO₂ 1:1; 0,1 mL/perc átfolyási sebesség, szobahőmérséklet, 1 óra reakcióidő.

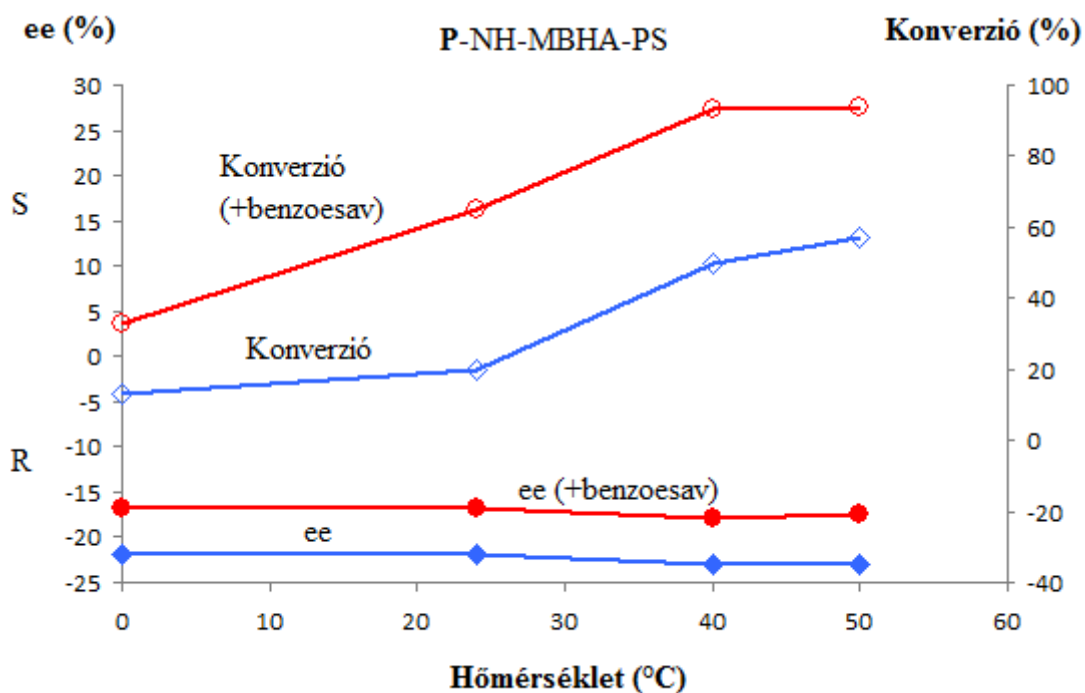
Látható, hogy az eddig még nem vizsgált **SE-NH-MBHA-PS**, **SSE-NH-MBHA-PS**, **VE-NH-MBHA-PS** és **VVE-NH-MBHA-PS** katalizátorok aktivitása az acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti aldol-reakciókban kisebb, közepes enantioszelektivitások mellett. A prolint nem tartalmazó tripeptidek esetén azonban itt nem tapasztalható inverzió a megfelelő dipeptidekhez képest, ami arra utal, hogy a prolinnak kulcsfontosságú szerepe van az említett jelenség kialakulásában.

4.3.4. *Polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált aldol-reakciók acetone és 2-nitrobenzaldehyd között benzoehsav jelenlétében*

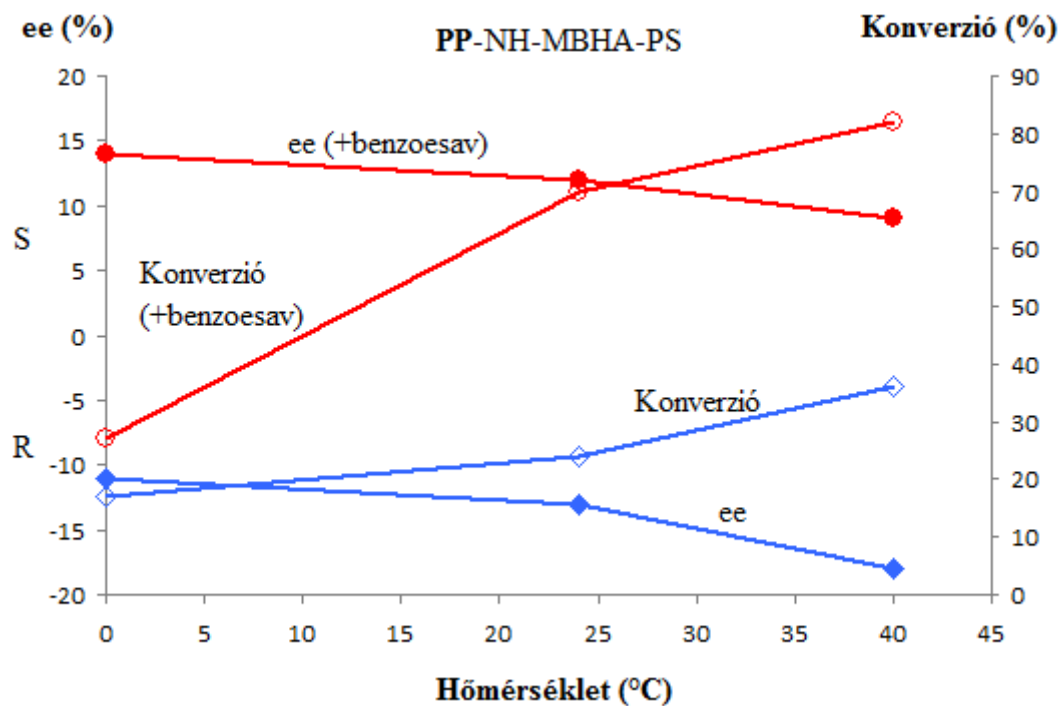
A szakirodalomban közölt egyes savak (pl. benzoehsav) aldol-reakcióra történő pozitív hatásával kapcsolatos eredmények [63,104] arra inspiráltak, hogy megvizsgáljuk a benzoehsav hatását az egyébként kevésbé aktív és sztereoselektív **P-NH-MBHA-PS**, **PP-NH-MBHA-PS** és **PPP-NH-MBHA-PS** katalizátorok aktivitására a 2-nitrobenzaldehyd és acetone közötti aldol-reakción. A benzoehsav hatását az aldol-reakció mutatóira (konverzióra és enantioszelektivitásra) az 67.-69. ábrák mutatják.

Látható, hogy mindhárom katalizátor esetében a konverzió természetesen nő a hőmérséklettel. Lényegesen fontosabb azonban az, hogy a benzoehsav jelenléte markáns konverzió-növekedést eredményez a benzoehsav nélküli reakcióhoz képest. Nő a konverzió növekedési üteme is a hőmérséklettel.

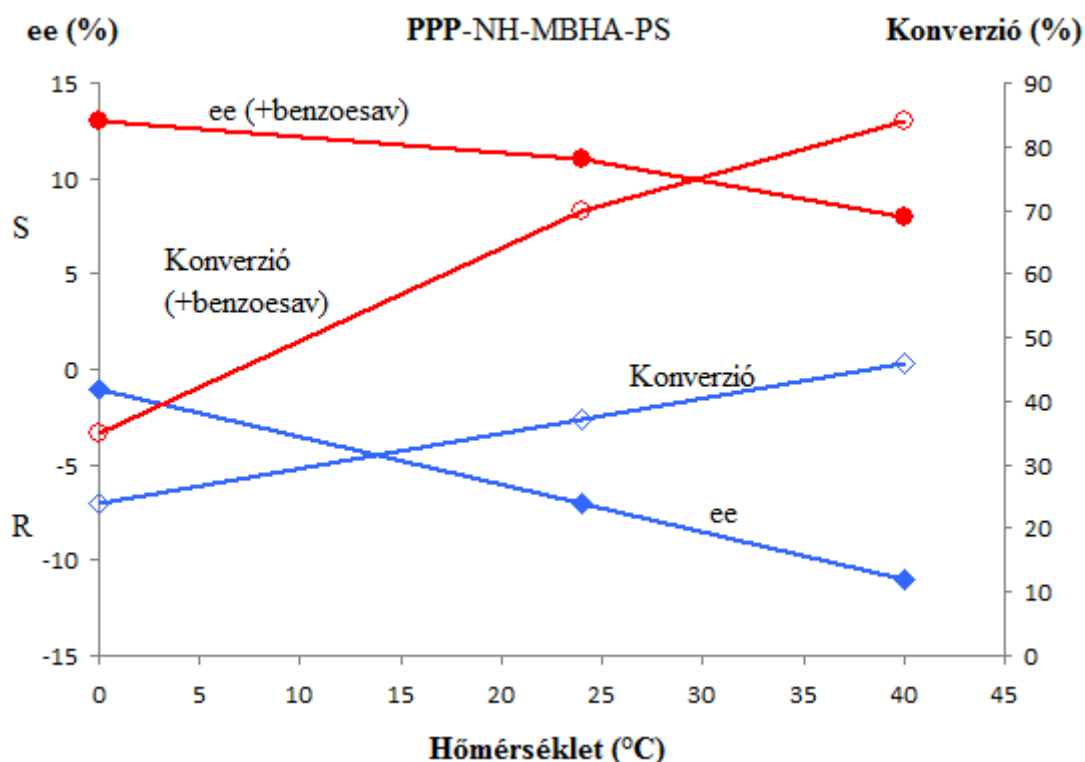
A legszembetűnőbb újdonság viszont a benzoehsav okozta enantioszelektivitás-inverzió: míg **P-NH-MBHA-PS** katalizátor esetében ugyanúgy, mint benzoehsav nélkül, az (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben, **PP-NH-MBHA-PS** és **PPP-NH-MBHA-PS** katalizátorok esetében az (*S*) konfigurációjú termék képződik feleslegben. A jelenség valószínű oka az lehet, hogy a flexibilisebb di- és tripeptideknél a benzoehsav okozta protonálódás olyan katalizátor konformáció-változást eredményez, melynek hatására az acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti aldol-reakció átmeneti állapotának szerkezete már az (*S*) konfigurációjú termék képződésének fog kedvezni. Az utóbbi effektussal lehetőség nyílik aszimmetrikus aldol-reakciók stereoselektivitásának szabályozására akirális adalékok alkalmazásával.



67. ábra P-NH-MBHA-PS-sel katalizált 2-nitrobenzaldehyd és aceton közötti aldolreakció konverziójának és enantioszelektivitásának hőmérsékletfüggése benzoic acid additívval, valamint anélkül (reakciókörülmények: 0,026 mmol/mL 2-nitrobenzaldehyd; 0,04 mmol/mL benzoic acid; 5 mL acetone; 250 mg/0,22 mmol katalizátor/SiO₂ 1:1; 0,1 mL/perc átfolyási sebesség, 1 óra reakcióidő).



68. ábra PPP-NH-MBHA-PS-sel katalizált 2-nitrobenzaldehyd és acetone közötti aldol-reakció konverziójának és enantioszelektivitásának hőmérsékletfüggése benzoessav additívval, valamint anélkül (reakciókörülmények: 0,026 mmol/mL 2-nitrobenzaldehyd; 0,04 mmol/mL benzoessav; 5 mL acetone; 250 mg/0,19 mmol katalizátor/SiO₂ 1:1; 0,1 mL/perc átfolyási sebesség, 1 óra reakcióidő).

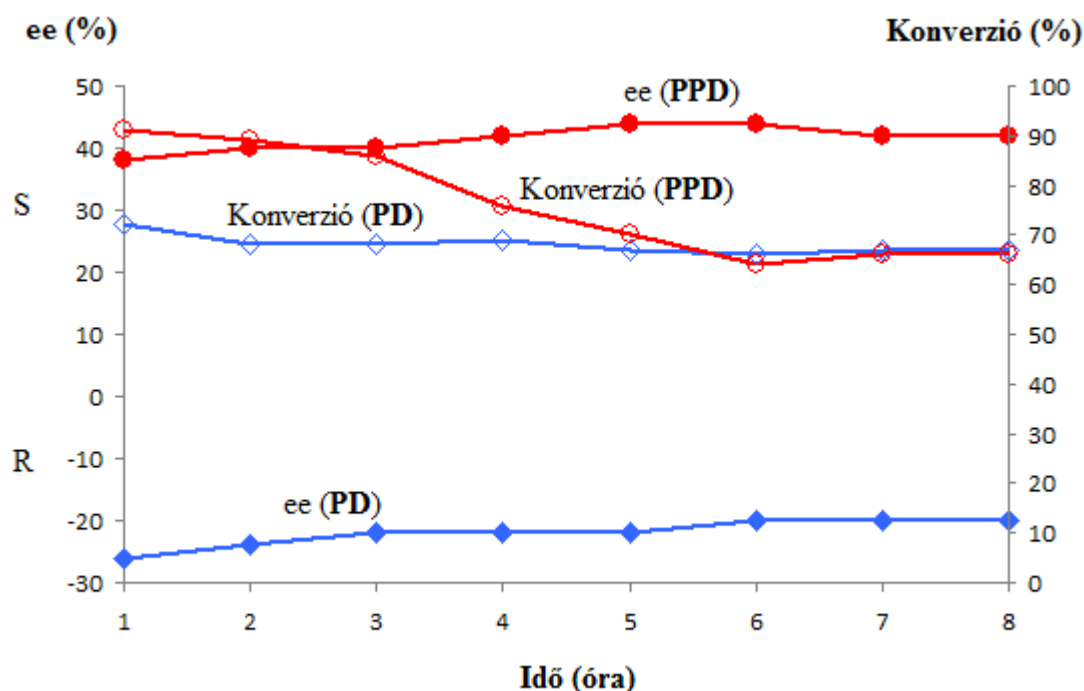


69. ábra PPP-NH-MBHA-PS-sel katalizált 2-nitrobenzaldehyd és acetone közötti aldol-reakció konverziójának és enantioszelektivitásának hőmérsékletfüggése benzoessav additívval, valamint anélkül (reakciókörülmények: 0,026 mmol/mL 2-nitrobenzaldehyd; 0,04 mmol/mL benzoessav; 5 mL acetone; 240 mg/0,14 mmol katalizátor/SiO₂ 1:1; 0,1 mL/perc átfolyási sebesség, 1 óra reakcióidő).

4.3.5. Polisztirol gyantán rögzített oligopeptid-katalizátorok stabilitása

A heterogén katalizátorok egyik legfontosabb, folyamatos áramú üzemmódban viszonylag egyszerűen vizsgálható jellemzője a reakció folyamatában mutatott stabilitás. A katalizátor deaktiválását okozhatja az aktív szegmensek leválása, de az aktív központ reagenssel, ill. reakciótermékkel történő irreverzibilis reakciója is. Az aszimmetrikus aldol-reakciókra kifejlesztett katalizátorok stabilitását ritkán tesztelik folyamatos áramú rendszerekben [94-96].

Az immobilizált oligopeptid-katalizátorok stabilitását a **PD-NH-MBHA-PS**-sel és **PPD-NH-MBHA-PS**-sel katalizált, folyamatos áramban 8 órán át zajló, acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti aszimmetrikus aldol-reakción vizsgáltuk. A kapott eredményeket a 70. ábra szemlélteti.



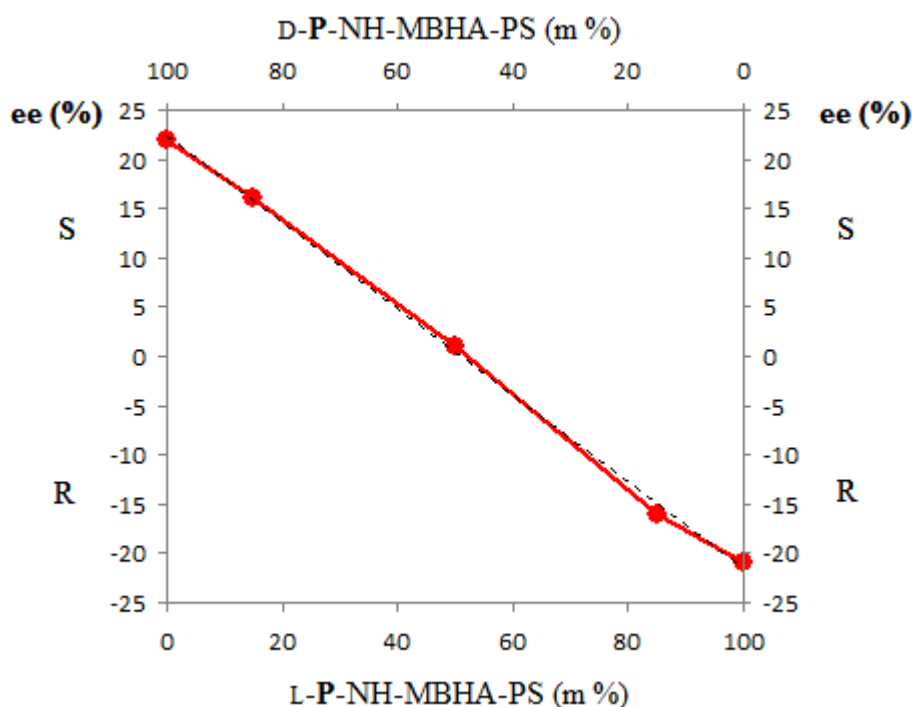
70. ábra PD-NH-MBHA-PS és PPD-NH-MBHA-PS katalizátorok stabilitása az idő függvényében (reakciókörülmények: 0,0326 mmol/mL 2-nitrobenzaldehyd; 5 mL aceton; 300 mg/0,25 mmol katalizátor/SiO₂ 1:1; 0,1 mL/perc átfolyási sebesség, szobahőmérséklet).

Attól eltekintve, hogy az immobilizált tripeptid katalizátor aktivitása az első néhány órában valamelyest csökken, látható, hogy mindkét katalizátor jó stabilitást produkál 8 óra reakcióidőt követően is. A 8 óra utáni azonos konverzió érték mindkét katalizátor esetében arra enged következtetni, hogy a megfelelő aminosav immobilizációjának minden egyes stádiuma sikeres volt. Egy kis indukciós periódust követően az enantioszelektivitások is állandó értéket mutatnak a vizsgált időintervallumon belül. Következésképpen az immobilizált oligopeptid katalizátorok használhatók folyamatos áramú üzemmódban is, hasonló produktivitást mutatva, mint batch-módban.

4.3.6. Immobilizált oligopeptidekkel katalizált aszimmetrikus aldol-reakciók mechanizmusa

Az aszimmetrikus reakciómechanizmus vizsgálatának egyik módszere a képződött termék enantioszelektivitásának kifejezése a katalizátor kiralitásának függvényében. A nemlineáris összefüggés különböző reaktivitású homo- és heterokomplex diasztereomer intermedierek részvételére utalhat [105]. Annak ellenére, hogy jelentős előrehaladás tapasztalható az aminosavakkal katalizált közvetlen aldol-reakciók mechanizmusának tisztázása területén [106, 107], immobilizált peptid-katalizátorokkal kapcsolatos erre vonatkozó adatokat a szakirodalomban még nem publikáltak. Ezért az immobilizált oligopeptidekkel katalizált aszimmetrikus aldol-reakció mechanizmusával kapcsolatos további információszerezés céljából vizsgáltuk a 2-nitrobenzaldehyd és aceton közötti aldol-reakció enantioszelektivitásának változását az L-P-NH-MBHA-PS + D-P-NH-MBHA-PS

kevert katalizátor összetételének függvényében. Az elvégzett kísérletek eredményeként kapott adatokat a 71. ábra foglalja össze, mely lineáris összefüggést mutat.



71. ábra Az enantioszelektivitás változása L-P-NH-MBHA-PS és D-P-NH-MBHA-PS különböző arányú keverékei esetén (reakciókörülmények: batch-reaktor, 0,2 mmol 2-nitrobenzaldehyd, 10 mol % katalizátor, 1 mL acetone, szobahőmérséklet, 22 óra).

A kapott egyértelmű lineáris összefüggés a vizsgált aldol-reakció heterogén természetére utal, mivel homogén katalitikus rendszerekben az aminosavak rossz oldékonysága, valamint aggregációja devianciát eredményeznek a linearitástól [49, 105].

Az organokatalitikus aszimmetrikus reakciók sztereokémiáját általában a királis katalizátor abszolút konfigurációja határozza meg [9, 10, 108], a termék abszolút konfigurációjának kialakulásában ugyanakkor meghatározó szerepe lehet egyéb faktoroknak is [109]. A peptid-katalizátorokkal katalizált aszimmetrikus aldol-reakciók vizsgálata során kapott eredmények rávilágítanak a katalizátor funkciós csoportjai térbeli helyzetének, valamint az intermedierek konformációjának fontosságára a termék abszolút konfigurációjának kialakulásában [82, 85, 88, 110].

A PD-NH₂ és PPD-NH₂ katalizátorokkal katalizált acetone és 4-nitrobenzaldehyd közötti modell aszimmetrikus aldol-reakció során képződő (di- és tri) peptid-énamin-(*R* és *S*)-adduktumokra sűrűségfüggvény-elmélet alkalmazásával elvégzett kvantumkémiai számítások eredményei szerint dipeptid esetén az (*R*), míg tripeptid esetén az (*S*) intermedierek képződése kedvezőbb energetikailag, ami meghatározó lehet az inverzió kialakulásában [49]. Ez magyarázattal szolgálhat a glutaminsavat és hasonlóan prolint tartalmazó di- és tripeptid-katalizátorok esetében is tapasztalt inverzióra, amit valószínűleg a különböző átmeneti állapot-szerkezet (kinetikai faktor) is támogat.

Az **SE**-NH-MBHA-PS és **SSE**-NH-MBHA-PS, ill. **VE**-NH-MBHA-PS és **VVE**-NH-MBHA-PS katalizátorok esetében viszont a sztereokontrollnak e mechanizmusa már nem működik, vélhetően a katalizátorok funkciós csoportjainak más térbeli helyzetének köszönhetően a prolint is tartalmazó katalizátorokkal szemben.

A csak prolint tartalmazó katalizátoroknál, ahogy az már korábban említve volt, a benzoésav nem triviális effektusának oka valószínűleg az lehet, hogy a flexibilisebb di- és tripeptidnél a benzoésav okozta protonálódás olyan katalizátor konformáció-változást eredményez, melynek hatására az acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti aldol-reakció átmeneti állapotának szerkezete már az (S) konfigurációjú termék képződésének fog kedvezni.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Környezetkímélő és olcsó oldószerek alkalmazása, valamint a fémek használatának csökkentése egyre inkább előtérbe kerül általában a modern szerves kémiai szintézisekben, különösen pedig a gyógyszeripari szempontból releváns aszimmetrikus eljárások terén. Munkám egyik célja volt L-aminosav származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol reakciók fejlesztése, különös tekintettel a katalizátorszerkezet és az akirális tényezők enantioszelektivitásra gyakorolt hatására.

Ennek megfelelően olyan ismert, vagy általam újonnan szintetizált amfifil jellegű L-hidroxi-prolin-származék katalizátorokat alkalmaztunk, amelyekkel lehetőség nyílt jó vagy közepes reakciómutatók elérésére az acetone és különböző aldehidek közötti vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciókban. A reakciók optimalizálása során vizsgáltuk a katalizátor hatékonyságának növelését szolgáló olyan akirális tényezők, mint a vízaktivitás-csökkentésre használt sóoldat minősége és összetétele, a reagens aldehyd-szerkezete, valamint nemionos tenzid aldol-reakcióra gyakorolt hatását.

A kutatások során megállapítottuk, hogy savasan hidrolizáló só (ammónium-klorid) oldatának reakcióközegként történő alkalmazásakor, ugyanúgy, mint szerves fázisban, mindig az (*R*) konfigurációjú aldol-termék képződik feleslegben jó szelektivitással és enantioszelektivitással, valamint közepes konverzióval. Ezzel szemben lúgosan hidrolizáló só (alkálifém-, kvaterner ammónium-karboxilát) oldatában az aldol-reakciók túlnyomó többségében kiváló konverzióval és szelektivitással, valamint alacsony és közepes enantioszelektivitással az ellentétes (*S*) konfigurációjú aldol-termék képződik feleslegben.

Az L-aminosav-származékokkal katalizált vizes közegű aszimmetrikus aldol-reakciók sztereoszelektivitásának szabályozására lehetőséget nyújtó jelenséget a reakció kimenetele szempontjából kulcsfontosságú, a Zimmermann-Traxler modell fémmentes verziójával értelmezhető, egy vízmolekula beépülésével micellárisan stabilizált átmeneti állapot különböző szerkezetével interpretáltuk:

- Savas kémhatású vizes közegben, ugyanúgy, mint szerves fázisban, a karboxil-csoport protonja hidrogénkötéssel térben úgy irányítja az aldehidet, hogy annak az énaminnal történő *Re*-faciális támadása lesz preferált, ami az (*R*) konfigurációjú termék-képződéshez fog vezetni.
- Bázikus kémhatású vizes közegben a karboxil-csoport protonjának hiánya miatt, amikor az aminosav karboxilát-csoportjának (a só karboxilátja mellett) már elsősorban micellastabilizáló funkciója van, kedvezőbb lesz az aldehyd énaminnal történő *Si*-faciális támadása, ami az (*S*) konfigurációjú termék képződését fogja eredményezni.

A királis szintézis ipari megvalósíthatóságának, valamint a katalizátor újrahasznosíthatóságának szempontjából előnyös folyamatos üzemmódú heterogén katalízis adta lehetőséget kihasználva, folyamatos áramú fixágyas reaktorban polisztirol gyantán rögzített oligopeptidekkel katalizált acetone és 2-nitrobenzaldehyd vagy izobutiraldehyd közötti aldol-reakciókat vizsgáltunk sztereoszelektivitás-szabályozás céljából.

A katalizátorok stabilitását vizsgálva a **PD-NH-MBHA-PS**-sel és **PPD-NH-MBHA-PS**-sel katalizált, folyamatos áramban 8 órán át zajló, acetone és 2-nitrobenzaldehyd közötti

aszimmetrikus aldol-reakción meghatároztuk, hogy mindkét katalizátor jó stabilitást mutat 8 óra reakcióidőt követően, ami igazolta az immobilizált oligopeptid-katalizátorok használhatóságát folyamatos áramú üzemmódban is.

Az aldol reakció mechanizmusának tisztázására az **L-P-NH-MBHA-PS** és **D-P-NH-MBHA-PS** immobilizált katalizátorok különböző arányú keverékeit használtuk. Az enantioszelektivitás és az összetétel közötti lineáris összefüggéssel bizonyítottuk a vizsgált aldol-reakció (aceton + 2-nitrobenzaldehyd) heterogén természetét.

Polisztirol gyantán rögzített L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben, elfogadható katalizátor-aktivitás és alacsony enantioszelektivitás mellett. **PD-NH-MBHA-PS**, valamint **PE-NH-MBHA-PS** immobilizált dipeptid-katalizátorok esetén az (*R*), míg **PPD-NH-MBHA-PS**, valamint **PPE-NH-MBHA-PS** immobilizált tripeptid-katalizátorok esetén az (*S*) konfigurációjú termék képződik feleslegben (enantioszelektivitás-inverzió következik be) mind aromás, mind alifás aldehidnél, nagy katalizátor-aktivitás és közepes enantioszelektivitás mellett az aromás és kis katalizátor-aktivitás, valamint relatíve nagy enantioszelektivitás mellett az alifás aldehidnél. L-prolint nem tartalmazó immobilizált di- és tripeptidek (**SE-NH-MBHA-PS** és **VE-NH-MBHA-PS**, valamint **SSE-NH-MBHA-PS** és **VVE-NH-MBHA-PS**) alkalmazásakor viszont enantioszelektivitás-inverziót nem tapasztaltunk (az (*R*) konfigurációjú termék képződik feleslegben).

Amellett, hogy az akirális adalékként használt benzoessav markáns konverzió növekedést eredményez az immobilizált L-prolinnal, valamint csak L-prolint tartalmazó immobilizált di- és tripeptidekkel katalizált 2-nitrobenzaldehyd és aceton közötti aldol reakcióban, benzoessav jelenlétében **P-NH-MBHA-PS** esetén az (*R*), míg **PP-NH-MBHA-PS** és **PPP-NH-MBHA-PS** alkalmazásakor az (*S*) konfigurációjú termék képződik feleslegben (enantioszelektivitás-inverzió következik be). A regisztrált nem triviális effektus oka valószínűleg az, hogy a flexibilisebb di- és tripeptidnél a benzoessav okozta protonálódás olyan katalizátor konformáció-változást eredményez, melynek hatására az aceton és 2-nitrobenzaldehyd közötti aldol-reakció átmeneti állapotának szerkezete már az (*S*) konfigurációjú termék képződésének fog kedvezni. Ezzel lehetőség nyílik az aszimmetrikus aldol-reakció sztereoselektivitásának szabályozására akirális adalék alkalmazásával.

6. IRODALOMJEGYZÉK

1. S. W. Smith, *Toxicol. Sci.*, **110**, 4 (2009).
2. *Chirality in Drug Design and Development*, eds. I. K. Reddy and R. Mehvar, New York: Marcel Dekker (2008).
3. V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake and J. J. Song, *Chem. Rev.*, **106**, 2734 (2006).
4. H. Caner, E. Groner, L. Levy and I. Agranat, *Drug Discov. Today*, **9**, 105 (2004).
5. *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH (2004).
6. Z. G. Hajos and D. R. Parrish, *German Pat.*, DE 2102623 (1971).
7. U. Eder, G. R. Sauer and R. Wiechert, *German Pat.*, DE 2014757 (1971).
8. B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000).
9. *Asymmetric Organocatalysis*, ed. A. Berkessel and H. Gröger, Wiley-VCH (2005)
10. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, ed. P. I. Dalko, Wiley-VCH (2013)
11. B. List, *Tetrahedron*, **58**, 5573 (2002).
12. J. Paradowska, M. Stodulski and J. Mlynarski, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 4288 (2009).
13. B. M. Trost and C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 1600 (2010).
14. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III*, eds. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer: Berlin (1999).
15. D. C. Rideout and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7816 (1980).
16. R. Breslow, U. Maitra and D. C. Rideout, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1901, (1983).
17. P. A. Grieco, K. Yoshida and P. Garner, *J. Org. Chem.*, **48**, 3137 (1983).
18. U. M. Lindström, *Chem. Rev.*, **102**, 2751, (2002).
19. M. Bartók and Gy. Dombi, *Current Green Chem.*, **1**, 191 (2014).
20. H. E. Zimmermann and M.D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1920 (1952).
21. S. Bahmanyar and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11273 (2001).
22. S. Bahmanyar and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 12911 (2001).
23. K. N. Rankin, J. W. Gault and R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A.*, **106**, 5155 (2002).
24. F. R. Clemente and K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5766 (2004).
25. C. Marquez and J. O. Metzger, *Chem. Commun.*, 1539 (2006).

26. G. Guilenna, M. D. Hita, C. Najera and S. F. Viozquez, *J. Org. Chem.*, **73**, 5933 (2008).
27. A. Fu, H. Li, F. Tian, S. Yuan, H. Si and Y. Duan, *Tetrahedron: Asym.*, **19**, 1288 (2008).
28. J. F. Fan, L. F. Wu and F. M. Tao, *Int. J. Quantum Chem.*, **108**, 66 (2008).
29. D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala and R. Hobi, *Helv. Chim. Acta*, **90**, 425 (2007).
30. S. Chandrasekhar, N. Ramakrishna Reddy, S. Shameem Sultana, Ch. Narsihmulu and K. Venkatram Reddy, *Tetrahedron*, **62**, 338 (2006).
31. B. List, P. Pojarliev and C. Castello, *Org. Lett.*, **3**, 573 (2001).
32. Z. Tang, F. Jiang, L. T. Yu, X. Cui, L. Z. Gong, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang and Y. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5262 (2003).
33. Z. Tang, Z. H. Yang, X. H. Chen, L. F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang and L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9285 (2005).
34. A. Berkessel, B. Koch and J. Lex, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1141 (2004).
35. A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold and S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 84 (2005).
36. S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro and A. Puglisi, *Tetrahedron: Asym.*, **17**, 2754 (2006).
37. G. Guillena, M. del Carmen Hita and C. Najera, *Tetrahedron: Asym.*, **17**, 1493 (2006).
38. E. Bellis and G. Kokotos, *Tetrahedron*, **61**, 8669 (2005).
39. E. Bellis, K. Vasilatou and G. Kokotos, *Synthesis*, 2407 (2005).
40. J. R. Chen, X. Y. Li, X. N. Xing and W. J. Xiao, *J. Org. Chem.*, **71**, 8198 (2006).
41. L. He, J. Jiang, Z. Tang, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang and L. Z. Gong, *Tetrahedron: Asym.*, **18**, 265 (2007).
42. J. R. Chen, X. L. An, X. Y. Zhu, X. F. Wang and W. J. Xiao, *J. Org. Chem.*, **73**, 6006 (2008).
43. Y.-N. Jia, F.-C. Wu, X. Ma, G.-J. Zhu and C.-S. Da, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 3059 (2009).
44. B. V. Subba Reddy, K. Bhavani, A. Raju, J. S. Yadav, *Tetrahedron: Asym.*, **22**, 881 (2011).
45. D. G. Blackmond, A. Moran, M. Hughes and A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 7598 (2010).

46. J. E. Hein, J. Burés, Yu. Lam, M. Hughes, K. N. Houk, A. Armstrong and D. G. Blackmond, *Org. Lett.*, **13**, 5644 (2011).
47. S. Chandrasekhar, Ch. Narsihmulu, N. Ramakrishna Reddy and S. Shameem Sultana, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4581 (2004).
48. L. Zhong, J. Xiao and C. Li, *J. Catal.*, **243**, 442 (2006).
49. G. Szöllösi, M. Fekete, A. A. Gurka and M. Bartók, *Catal. Lett.*, **144**, 478 (2014).
50. H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito and H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 1983 (2004).
51. A. I. Nyberg, A. Usano and P.M. Pihko, *Synlett*, 1891 (2004).
52. P.M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg and J. A. Kaavi, *Tetrahedron*, **62**, 317 (2006).
53. A. Córdova, W. Notz and C.F. Barbas III, *Chem. Commun.*, 3024 (2002).
54. T. J. Dickerson and K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3220 (2002).
55. Y.Y. Peng, Q. P. Ding, Z. C. Li, P.G. Wang and J.P. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3871 (2003).
56. Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima and M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 958 (2006).
57. S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoi and Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **13**, 10246 (2007).
58. N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka and C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 734 (2006).
59. S. Singh Chimni, D. Mahajana and V. V. S. Babub, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5617 (2005).
60. Y.-S. Wu, W.-Y. Shao, C.-Q. Zheng, Z.-L. Huang, J. Cai and Q.-Y. Deng, *Helv. Chim. Acta*, **87**, 1377 (2004).
61. S. Pedatella, M. De Nisco, D. Mastroianni, D. Naviglio, A. Nucci and R. Caputo, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1443 (2011).
62. M. De Nisco, S. Pedatella, S. Bektas, A. Nucci and R. Caputo, *Carbohydrate Research*, **356**, 273 (2012).
63. B. Wang, X.-w. Liu, L.-y. Liu, W.-x. Chang and J. Li, *Eur. J. Org. Chem.*, 5951, (2010).
64. Y. C. Teo, *Tetrahedron: Asymm.*, **18**, 1155 (2007).
65. Y. C. Teo and P. Peng-Foo Lee, *Synth. Commun.*, **39**, 3081 (2009).

66. F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Lo Meo, S. Riela and R. Noto, *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2747 (2008).
67. C. Wu, X. Fu and S. Li, *Tetrahedron*, **67**, 4283 (2011).
68. T. Darbre and M. Machuqueiro, *Chem. Commun.*, 1090 (2003).
69. R. Fernandez-Lopez, J. Kofoed, M. Machuqueiro and T. Darbre, *Eur. J. Org. Chem.*, 5268 (2005).
70. J. Kofoed, T. Darbre and J.-L. Reymond, *Chem. Commun.*, 1482 (2006).
71. R. Breslow and Z.-L. Cheng, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **107**, 5723 (2010).
72. R. Breslow, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4228 (2011).
73. R. Breslow, V. Ramalingam and C. Appayee, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **43**, 323 (2013).
74. E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu and S. J. Miller, *Chem. Rev.*, **107**, 5759 (2007).
75. B. Lewandowski and H. Wennemers, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **22**, 40 (2014).
76. F.-C. Wu, C.-S. Da, Z.-X. Du, Q.-P. Guo, W.-P. Li, L. Yi, Y.-N. Jia and X. Ma *J. Org. Chem.*, **74**, 4812 (2009).
77. M. Messerer and H. Wennemers, *Synlett*, **4**, 499 (2011).
78. J. Kofoed, J. Nielsen and J.-L. Reymond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2445 (2003).
79. H. J. Martin and B. List, *Synlett*, 1901 (2003).
80. M.R. M. Andreae and A. P. Davis, *Tetrahedron: Asym.*, **16**, 2487 (2005).
81. K. Akagawa, S. Sakamoto and K. Kudo, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8185 (2005).
82. P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan and H. Wennemers, *Org. Lett.*, **7**, 1101 (2005).
83. J. D. Revell, D. Gantenbein, P. Krattiger and H. Wennemers, *Biopolymers*, **84**, 105 (2006).
84. J. D. Revell and H. Wennemers, *Tetrahedron*, **63**, 8420 (2007).
85. J. D. Revell and H. Wennemers, *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1046 (2008).
86. M. Wiesner, M. Neuburger and H. Wennemers, *Chem. Eur. J.*, **15**, 10103 (2009).
87. Y. Arakawa, M. Wiesner and H. Wennemers, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1201 (2011).
88. G. Szöllősi, A. Csámpai, C. Somlai, M. Fekete and M. Bartók, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **382**, 86 (2014).

89. *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*, ed. K. Ding and Y. Uozumi, Wiley-VCH (2008).
90. M. Gruttadauria, F. Giacalone and R. Noto, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1666 (2008).
91. A. F. Trindade, P. M. P. Gois and C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.*, **109**, 418 (2009).
92. M. Benaglia, *Recoverable and Recyclable Catalysts*, Wiley & Sons, UK (2009).
93. T. Tsubogo, T. Ishiwata and S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 6590 (2013).
94. A. Massi, A. Cavazzini, L. Del Zoppo, O. Pandoli, V. Costa, L. Pasti and P. P. Giovannini, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 619 (2011).
95. A. L. W. Demuynck, L. Peng, F. de Clippel, J. Vanderleyden, P. A. Jacobs and B. F. Selsa, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 725 (2011).
96. C. Ayats, A. H. Henseler and M. A. Pericas, *ChemSusChem*, **5**, 320 (2012).
97. S. B. Ötvös, I. M. Mándity and F. Fülöp, *J. Catal.*, **295**, 179 (2012).
98. G. Rulli, K. A. Freriksen, N. Duangdee, T. Bonge-Hansen, A. Berkessel and H. Gröger, *Synthesis*, **45**, 2512 (2013).
99. Y. Arakawa and H. Wennemers, *ChemSusChem*, **5**, 2348 (2012).
100. A. A. Gurka, K. Szőri, M. Bartók and G. London, *Tetrahedron: Asym.*, **27**, 936 (2016).
101. T. E. Kristensen, F. K. Hansen and T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.*, 387 (2009).
102. A. Gurka, I. Bucsi, L. Kovács, G. Szöllösi and M. Bartók, *RSC Adv.*, **4**, 61611 (2014).
103. A. A. Gurka, K. Szőri, G. Szöllösi, M. Bartók and G. London, *Tetrahedron Lett.*, **56**, 7201 (2015).
104. J. G. Hernandez and E. Juaristi, *Tetrahedron*, **67**, 6953 (2011).
105. C. Girard and H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2922 (1998).
106. K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5260 (2001).
107. M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells Jr, U. Pandya, A. Armstrong and D. G. Blackmond, *Nature*, **441**, 621 (2006).
108. S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann and B. List, *Chem. Rev.*, **107**, 5471 (2007).
109. M. Bartók, *Chem. Rev.*, **110**, 1663 (2010).
110. M. Bartók, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **57**, 192 (2015).

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok Prof. Dr. Bartók Mihálynak, Dr. Szöllősi Györgynek, Dr. London Gábornak, az MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport minden tagjának a doktori munkám során nyújtott szakmai segítségért és tanácsokért, valamint az SZTE Általános Orvostudományi Kar Orvosi Vegytani Intézetének az immobilizált oligopeptidek szintézisében és az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerkémiai Intézetének az NMR- és ESI-MS-spektrumok felvételében nyújtott segítségért.

Köszönöm a szüleimnek a támogatásukat.

8. SUMMARY

Current efforts in organic synthesis both in academic and industrial research are increasingly focusing on the use of environmentally friendly and inexpensive solvents and the exclusion of transition metals as reagents or catalysts from organic transformations including asymmetric processes. One of the aims of my work was to study asymmetric aldol reactions catalyzed by L-amino acid derivatives in aqueous media, with a special focus on the effect of the catalyst structure and achiral factors on the enantioselectivity.

Therefore, previously reported and newly synthesized amphiphilic L-hydroxyproline derivatives were used as catalysts in asymmetric aldol reactions of acetone with different aldehydes in aqueous media leading to high and moderate yields and enantioselectivities. For improving the efficiency of the catalytic process the influence of achiral factors such as the type and composition of the added salts for reduction of water activity, the aldehyde structure and the effect of nonionic surfactant on the reaction was studied.

During the course of our research it was found that in the solution of an acidic salt (ammonium chloride) in all cases the (*R*) aldol products were formed in excess, similar to that in organic solvents, with high selectivities and enantioselectivities and moderate conversions. Contrary to this, in the solution of basic salts (alkali metal carboxylate, quaternary ammonium carboxylate) in most of the aldol-reactions the (*S*) products were formed in excess with excellent conversions and selectivities and with low to moderate enantioselectivities.

These phenomena gave the possibility to control the stereoselectivity of asymmetric aldol-reactions catalyzed by L-amino acid derivatives in aqueous media. The results were explained with the different structures of the transition states stabilized within micelles and may be described with the metal-free version of the Zimmermann-Traxler model with inclusion of a water molecule:

- Under acidic conditions the carboxylic proton of the amino acid directs the aldehyde through H-bonding so that the *Re*-face of the aldehyde is attacked by the enamine, thus providing stereocontrol for the reaction favouring the formation of the (*R*) product in excess.
- Under basic conditions, when the catalyst is lacking the acidic proton and when the carboxylate group of the amino acid catalyst, together with the carboxylate of the added salt, acts mainly as a micelle stabilizer, the *Si*-face of the aldehyde may be more easily attacked by the enamine, resulting in the formation of the opposite enantiomer ((*S*) product forms in excess).

To exploit the advantages of heterogeneous catalysis under continuous-flow conditions for industrial feasibility of asymmetric synthesis and catalyst reusability, the application of immobilized oligopeptides for stereocontrol in the asymmetric aldol reactions of acetone with 2-nitrobenzaldehyde and isobutyraldehyde under flow conditions in fixed-bed reactor has been studied.

Upon studying the stability of the catalysts in the asymmetric aldol-reaction of acetone with 2-nitrobenzaldehyde as a model system catalyzed by **PD-NH-MBHA-PS** and **PPD-NH-MBHA-PS** for 8 hours under flow conditions, it was found that both catalysts

show good stability during 8 hours reaction time. This finding confirmed the applicability of immobilized oligopeptide catalysts under continuous-flow conditions as well.

To clarify the mechanism of the asymmetric aldol reaction taking place over the supported peptide catalysts, mixtures of L-**P**-NH-MBHA-PS and D-**P**-NH-MBHA-PS immobilized catalysts in different ratios were used. The linear correlation between enantioselectivity and composition of the catalyst mixture in the reaction of acetone and 2-nitrobenzaldehyde proves the heterogeneous character of the reaction.

With catalysts containing L-proline and only L-proline-based di- and tripeptides, immobilized on polystyrene resin, the reactions yielded the aldol-addition product with (*R*) configuration in excess and showed acceptable catalyst activity and moderate enantioselectivity. When **PD**-NH-MBHA-PS and **PE**-NH-MBHA-PS immobilized dipeptide catalysts were used, the (*R*) product was formed in excess. On the other hand, **PPD**-NH-MBHA-PS and **PPE**-NH-MBHA-PS immobilized tripeptide catalysts led to the formation of the (*S*) product in excess (inversion of enantioselectivity occurred) both in case of aromatic and aliphatic aldehydes (high catalyst activity and moderate enantioselectivity for aromatic aldehyde as well as low catalyst activity and relatively high enantioselectivity for aliphatic aldehyde). When the immobilized di- and tripeptide catalysts were lacking the proline unit (**SE**-NH-MBHA-PS, **VE**-NH-MBHA-PS, **SSE**-NH-MBHA-PS and **VVE**-NH-MBHA-PS), inversion of enantioselectivity was not registered (product with (*R*) configuration was formed in excess).

The presence of benzoic acid, as an achiral additive, resulted in significant increase of the conversion in the reaction of acetone and 2-nitrobenzaldehyde catalyzed by immobilized L-proline and di- and tripeptides containing exclusively proline units on polystyrene resin. However, it is even more important that in the presence of benzoic acid with **P**-NH-MBHA-PS catalyst the (*R*) product was formed in excess, while with **PP**-NH-MBHA-PS and **PPP**-NH-MBHA-PS catalysts the (*S*) product was formed in excess (inversion of enantioselectivity occurred). We suppose that the reason of this non-trivial effect is that the protonation of the more flexible di- and tripeptides by benzoic acid results in a change of the catalyst conformation. This will lead to an altered transition state structure of the aldol-reaction of acetone and 2-nitrobenzaldehyde which will favour the formation of the product with (*S*) configuration in excess. This effect gives us the possibility to control the stereoselectivity of the asymmetric aldol reactions by achiral additives.

9. KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK LISTÁJA

9.1. Az értekezés témakörében megjelent és elkészült közlemények:

- [1] A. Gurka, I. Bucsi, L. Kovács, G. Szöllősi and M. Bartók
Reversal of the enantioselectivity in aldol addition over immobilized di- and tripeptides: studies under continuous flow conditions
RSC Adv., **4**, 61611-61618 (2014)
- [2] A. A. Gurka, K. Szőri, G. Szöllősi, M. Bartók and G. London
Tuning the sense of product stereochemistry in aldol reactions of acetone and aromatic aldehydes in the presence of water with a single chiral catalyst
Tetrahedron Lett., **56**, 7201-7205 (2015)
- [3] A. A. Gurka, K. Szőri, M. Bartók and G. London
Dual stereocontrol in aldol reactions catalysed by hydroxyproline derivatives in the presence of a large amount of water
Tetrahedron: Asym., **27**, 936-942 (2016)
- [4] A. A. Gurka and G. London
Dual stereocontrol in enantioselective aldol reactions
Org. Prep. Proc. Int., (2017) (Elfogadva)

9.2. Az aszimmetrikus organokatalízis témakörében megjelent egyéb közlemények:

- [1] G. Szöllősi, M. Fekete, A. A. Gurka and M. Bartók
Reversal of Enantioselectivity in Aldol Reaction: New Data on Proline/ γ -Alumina Organic-Inorganic Hybrid Catalysts
Catal. Lett., **144**, 478-486 (2014)
- [2] A. A. Gurka, K. Szőri, M. Szőri, M. Bartók and G. London
Application of hydroxyproline derivatives in enantioselective α -amination reactions in organic and aqueous environments: a structure-activity relationship study
Struct. Chem., **28**, 415-421 (2017)

9.3. Előadások az értekezés témakörében:

- [1] Gurka András, Szöllősi György, Bartók Mihály
Immobilizált oligopeptidekkel katalizált folyamatos áramú enantioszelektív aldol addíciós reakciók
MKE 2. nemzeti konferencia
Hajdúszoboszló, 2015. augusztus 31-szeptember 2.
- [2] András Gurka, György Szöllősi, Mihály Bartók
Continuous flow enantioselective aldol additions over immobilized oligopeptides
Eleventh International Symposium on Heterogeneous Catalysis
Varna, Bulgaria, 6-9 September 2015
- [3] London Gábor, Gurka András
Kettős sztereokontroll vizes közegű aldol reakciókban
Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2016. május 18-20.